

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Direktor: Professor Dr. med. F. Häßler

Zuclopenthixol-Therapie bei geistig behinderten Erwachsenen mit aggressivem Verhalten – Korrelationsanalyse und Verlaufsbetrachtung



Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Vera Schwarz

Rostock 2012

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. F. Häßler, Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. D. Schläfke, Klinik für Forensische Psychiatrie, Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. C. Hiemke, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Mainz

Datum der Einreichung: 19.10.2012

Datum der Verteidigung: 16.04.2013

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	4
2.1 Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie	4
2.1.1 Entwicklung des TDM	5
2.1.2 Methoden zur Konzentrationsbestimmung	6
2.1.3 Indikationen des TDM	7
2.1.4 TDM und geistige Behinderung	9
2.1.5 TDM und Pharmakogenetik	10
2.2 Geistige Behinderung	10
2.2.1 Definition	11
2.2.2 Klassifikation	12
2.2.3 Prävalenz	14
2.2.4 Ätiologie	15
2.2.5 Komorbiditäten	15
2.2.6 Diagnostik	16
2.2.7 Therapie	18
2.2.8 Geistige Behinderung und Aggressivität	20
2.3 Zuclopenthixol	24
2.3.1 Pharmakologische Eigenschaften	24
2.3.2 Klinische Anwendung und Studienlage	25
2.3.3 Dosierung und Plasmaspiegel	26
3 Fragestellungen	27
4 Hypothesen	28
5 Patientenkollektiv und Methoden	29

5.1	Studiendesign	29
5.2	Studienablauf	31
5.3	Patientenkollektiv	32
5.4	Prüfmedikation	34
5.5	Klinische Messvariablen	34
5.5.1	MOAS - primäre Wirksamkeitsvariable	34
5.5.2	Sekundäre Wirksamkeitsvariablen	35
5.6	Blutabnahme und Labormethodik	36
5.7	Methodik der Auswertung	36
5.8	Statistische Verfahren zur Datenanalyse	38
6	Ergebnisse	39
6.1	Demografie nach Patientengruppen	39
6.1.1	Unterteilung nach Geschlecht	39
6.1.2	Unterteilung nach Altersgruppen	39
6.1.3	Abhängigkeit der Variablen Alter, Geschlecht und BMI	40
6.1.4	Komedikation	40
6.2	Korrelationen	41
6.2.1	Patientengesamtheit	42
6.2.2	Vergleich nach Geschlecht	47
6.2.3	Vergleich nach Alter	48
6.3	Zeitliche Verläufe	50
6.3.1	Gesamtes Patientenkollektiv	50
6.3.2	Unterteilung nach Geschlecht	52
6.3.3	Unterteilung nach Alter	57
7	Diskussion	62
7.1	Bedeutung und Ziel der Arbeit	62
7.2	Korrelationen	62
7.2.1	Methodenkritik	62

7.2.2	Hypothesen	64
7.3	Zeitliche Verläufe	79
7.3.1	Methodenkritik	80
7.3.2	Hypothesen	80
8	Zusammenfassung	88
9	Thesen	91
10	Literaturverzeichnis	92
11	Anlagen	XI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostik der geistigen Behinderung (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 2007)	18
Abbildung 2: Interventionen bei geistiger Behinderung (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 2007; STEINHAUSEN 2010)	20
Abbildung 3: Formel von Zuclopenthixol: (Z)-4-[3-(2-Chlor-9-thioxanthenylyden)propyl]-1-piperazinethanol	24
Abbildung 4: Flussdiagramm zum Studienverlauf (Häßler et al. 2008)	32
Abbildung 5: Behinderungsgrad der gesamten Studienpopulation	32
Abbildung 6: Übersicht über die Patientenverteilung im Studienverlauf	33
Abbildung 7: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Dosis und Zuclopenthixol-Plasma-spiegel zum Zeitpunkt der Visite 1 mit Ausgleichsgerade – alle Patienten	43
Abbildung 8: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Dosis und Zuclopenthixol-Plasma-spiegel zum Zeitpunkt der Visite 3 – alle Patienten	43
Abbildung 9: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und MOAS-Score zum Zeitpunkt der Visite 1 – alle Patienten	44
Abbildung 10: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Dosis und MOAS-Score zum Zeitpunkt der Visite 3 – alle Patienten	45
Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichung von Zuclopenthixol-Dosis und Zuclopenthixol-Spiegel im Studienverlauf	52
Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichung der klinischen Scores im Studienverlauf	52
Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichung der Zuclopenthixol-Dosis im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt	55
Abbildung 14: Mittelwerte und Standardabweichung der Zuclopenthixol-Spiegel im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt	55
Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichung der MOAS im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt	55
Abbildung 16: Mittelwerte und Standardabweichung der DAS im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt	56
Abbildung 17: Mittelwerte und Standardabweichung der CGI-Skala im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt	56
Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichung der NOSIE im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt	56
Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichung der Dosis im Studienverlauf nach Alter getrennt	59
Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichung des Spiegel im Studienverlauf nach Alter getrennt	59
Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichung der MOAS im Studienverlauf nach Alter getrennt	59

Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichung der DAS im Studienverlauf nach Alter getrennt	60
Abbildung 23: Mittelwerte und Standardabweichung der CGI im Studienverlauf nach Alter getrennt	60
Abbildung 24: Mittelwerte und Standardabweichung der NOSIE im Studienverlauf nach Alter getrennt	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation der geistigen Behinderung nach dem Kriterium der Intelligenz (IQ) (STEINHAUSEN 2010)	14
Tabelle 2:	Ätiologie der geistigen Behinderung (STRØMME 2000)	15
Tabelle 3:	Prävalenz von ICD-10 Diagnosen bei intelligenzgeminderten und durchschnittlich intelligenten Kindern im Alter von 5 bis 15 Jahren (nach Emerson 2003) (HÄßLER UND FEGERT 2009)	16
Tabelle 4:	Demografie der Studienteilnehmer insgesamt und nach Gruppen getrennt	33
Tabelle 5:	Demografie im Studienverlauf: gesamtes betrachtetes Patientenkollektiv	34
Tabelle 6:	Demografie im Studienverlauf: Männliche Patienten	39
Tabelle 7:	Demografie im Studienverlauf: Weibliche Patienten	39
Tabelle 8:	Demografie im Studienverlauf: jüngere Patienten (unterhalb des Medians = 37,0 Jahre)	40
Tabelle 9:	Demografie im Studienverlauf: Ältere Patienten (oberhalb des Medians = 37,0 Jahre)	40
Tabelle 10:	Patienten mit Komedikation im Studienverlauf in Prozent (Anzahl n)	41
Tabelle 11:	Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinischen Scores zu den Zeitpunkten V1, V3, V9	42
Tabelle 12:	kumulative Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinischen Scores	46
Tabelle 13:	kumulative Korrelationen zwischen MOAS, DAS, CGI und NOSIE	46
Tabelle 14:	Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinische Scores zu den Zeitpunkten V1, V3, V9 nach Geschlechtern getrennt	47
Tabelle 15:	Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinischen Scores zu den Zeitpunkten V1, V3, V9 - am Median nach Altersgruppen getrennt	49
Tabelle 16:	Statistische Merkmale im Studienverlauf: gesamtes Patientenkollektiv	51
Tabelle 17:	Statistische Merkmale im Studienverlauf: nach Geschlechtern getrennt	54
Tabelle 18:	Statistische Merkmale im Studienverlauf: Verumgruppe nach Geschlechtern getrennt	57
Tabelle 19:	Statistische Merkmale im Studienverlauf: nach Alter getrennt	58
Tabelle 20:	statistische Merkmale im Studienverlauf: Verumgruppe nach Alter getrennt	61

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CGI	Clinical Global Impression
CYP450	Cytochrom P450
DAS	Disability Assessment Schedule
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association)
EM	extensive metabolizer
HPLC	high performance liquid chromatography
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision (WHO)
mg/d	Milligramm pro Tag
MOAS	Modified Overt Aggression Scale
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NOSIE	Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation
p	Signifikanzwert
PM	poor metabolizer
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SD	Standardabweichung
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
UM	ultra extensive metabolizer
V1	Visite 1
V3	Visite 3
V9	Visite 9
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Geistig Behinderte haben im Laufe der Jahrhunderte Ablehnung und Unterdrückung erfahren müssen, sogar Verfolgung und Vernichtung (FAUST 1995). Die Situation begann sich im 19. Jahrhundert langsam zum Positiven zu wenden. Eine deutliche Verbesserung der Behandlung und eine getrennte Versorgung von psychisch Kranken setzten sich erst mit der Psychiatrie-Enquete von 1975 langsam durch. Dennoch haben noch heute Intelligenzgeminderte unter Ausgrenzung und Stigmatisierung zu leiden. Gerade vor diesem Hintergrund ist der Forschungsbedarf groß, insbesondere zur Optimierung der Behandlung sowohl im nicht-medikamentösen (z.B. Verhaltenstherapie, nicht-verbale Verfahren) als auch im pharmakologischen Bereich.

Bei Patienten mit durchschnittlicher geistiger Fähigkeit sind die psychiatrischen Therapiekonzepte wesentlich besser untersucht und belegt als bei der hier zu betrachtenden Intelligenzgeminderten Population (SANTOSH UND BAIRD 1999; DEB UND UNWIN 2007). Dies steht im Gegensatz dazu, dass gerade geistig behinderte Menschen im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko tragen, psychisch zu erkranken (LINAKE UND NITTER 1990; MÖLLER UND DEISTER 2005; NEGUERUELA ET AL. 2008; BERGER 2009). Dabei sind Verhaltensstörungen und Aggressivität überdurchschnittlich häufig vertreten (BAUMEISTER UND SEVIN 1990; BOBIŃSKA ET AL. 2008; BENSON UND BROOKS 2008). In verschiedenen Studien und Reviews zeigten bis zu 60% dieser Gruppe unangepasstes bzw. aggressives Verhalten (BALLINGER ET AL. 1991; BAUMEISTER ET AL. 1993; SMITH ET AL. 1996; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009). Diese schwierige Symptomatik führt neben anderen Faktoren – z.B. einer unzureichenden Studienlage – dazu, dass ein großer Teil der Intelligenzgeminderten mit Psychopharmaka behandelt wird, vor allem jene im klinischen Setting. Eine Vielzahl verschiedener Medikamente wird derzeit zur Therapie von Aggressionen verwendet, wobei Antipsychotika die größte Rolle spielen (BAUMEISTER ET AL. 1993; KIERNAN ET AL. 1995; HÄßLER 1998; HÄßLER ET AL. 2007; TYRER ET AL. 2008; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009). Weiterhin werden Betablocker, Antidepressiva, Lithium, Antiepileptika und Benzodiazepine verschrieben (FAVA 1997).

Es wird deutlich, dass dringend weitere Studien zur Psychopharmakotherapie von geistig Behinderten nötig sind, insbesondere zur Antipsychotika-Therapie von Verhaltensstörungen und Aggressionen. Dies wird auch in der aktuellen Literatur vielfach gefordert, um die Pharmakokinetik und -dynamik und das Nebenwir-

kungsprofil besser zu kennen und unnötige Verschreibungen zu vermeiden (SANTOSH UND BAIRD 1999; MATSON ET AL. 2000; DEB UND UNWIN 2007; HIEMKE 2008a; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009). Die chronischen Verhaltensstörungen erfordern zum Teil eine lebenslange Therapie, welche mit dem Risiko von nicht ausreichend erforschten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergeht (SANTOSH UND BAIRD 1999). Solche Verhaltensauffälligkeiten beeinträchtigen nicht nur den Patienten selbst, sondern auch das soziale Umfeld und erschweren die Arbeit der Therapeuten mit den Betroffenen.

Diese Untersuchung befasst sich mit dem Antipsychotikum Zuclopenthixol als Therapeutikum von aggressiven Störungen bei Intelligenzgeminderten. Zuclopenthixol gehört in dieser Gruppe zu den am häufigsten angewendeten Medikamenten. Die Psychopharmakoprävalenz liegt bei geistig Behinderten bei etwa 15%, nach einer Untersuchung von 213 Erwachsenen in einer evangelischen Pflegeeinrichtung (HÄBLER 1998). Die Wirksamkeit von Zuclopenthixol konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (KARSTEN ET AL. 1981; IZMETH ET AL. 1988; SINGH UND OWINO 1992; MALT ET AL. 1995; HÄBLER ET AL. 2007). Sie war der von Placebo (IZMETH ET AL. 1988; SINGH UND OWINO 1992; HÄBLER ET AL. 2007), wie auch der von Haloperidol überlegen (MALT ET AL. 1995). In diesen Arbeiten wurden jedoch nicht die direkten Zusammenhänge von Dosis, Spiegel und klinischer Wirkung untersucht. Vergleichbare Zuclopenthixol-Studien über solche Korrelationen konnten nur zur Indikation der Schizophrenie gefunden werden (JØRGENSEN ET AL. 1985; SZUKALSKI ET AL. 1986; KJØLBYE ET AL. 1994; SOLGAARD ET AL. 1994). Wie für viele andere Medikamente sind bisher weder die genannten Zusammenhänge noch die optimale Dosierung oder ein therapeutischer Spiegel zur spezifischen Indikation bekannt.

In dieser Arbeit wurden Daten betrachtet, die während einer placebokontrollierten Studie aus den Jahren 2002 bis 2004 zur Effektivität von Zuclopenthixol gegenüber Placebo erhoben worden sind (HÄBLER ET AL. 2007; HÄBLER ET AL. 2008). Die verabreichten Dosierungen, die Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und die klinische Wirkung wurden auf Zusammenhänge überprüft. Es wurden Veränderungen im Studienverlauf beurteilt und der Frage nach Alters- und Geschlechtsunterschieden nachgegangen.

Mit neuen pharmakologischen Informationen soll ein Beitrag zur Optimierung der Pharmakotherapie von Aggressivität bei geistig Behinderten geleistet werden. Es soll die Entscheidung für oder gegen routinemäßige Plasmaspiegelmessungen erleichtert werden. All dies könnte zur Verbesserung der Lebensqualität von geistig Behinderten mit solchen Störungen führen.

2 Grundlagen

2.1 Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie

In der Psychiatrie steht heute eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, die oftmals über einen langen Zeitraum oder sogar lebenslang eingesetzt werden. Trotz klarer Fortschritte in der Behandlung gibt es noch immer eine hohe Anzahl an Patienten, die schlecht oder gar nicht auf die Therapie ansprechen oder mit starken Nebenwirkungen reagieren. Daher sind Dosisänderungen, die Umstellung auf andere Wirkstoffe oder die Verwendung von Arzneimittelkombinationen keine Seltenheit. Insgesamt ist der Behandlungserfolg bei psychischen Erkrankungen noch immer unbefriedigend. Deshalb ist es nötig, die Effizienz der vorhandenen Medikamente zu steigern.

Die Wirkungen, Nebenwirkungen und der Therapieerfolg sind abhängig von der Konzentration am Wirkungsort. Um eine individuell gut angepasste Therapie zu gewährleisten, müsste man für Antipsychotika mit Angriffspunkt im Gehirn dort die Arzneimittelkonzentration messen. Dafür ist routinemäßig jedoch keine geeignete Methode etabliert. Es gibt zahlreiche Studien, in denen mittels bildgebender Verfahren, meistens der Positronen-Emissions-Tomographie, ein Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration im Gehirn und der Plasmakonzentration nachgewiesen werden konnte (GLOTZBACH UND PRESKORN 1982; ARAVAGIRI ET AL. 1999; HIEMKE ET AL. 2004; BRANDT ET AL. 2008). Aufgrund dieser Feststellungen hat sich das therapeutische Drug Monitoring (TDM) entwickelt. Unter TDM versteht man die Bestimmung der Plasmakonzentration von Arzneimitteln im Patientenblut oder -serum zur optimalen Einstellung und Anpassung einer Pharmakotherapie. Zusätzlich müssen die übrigen klinischen Parameter betrachtet werden. Die Grundlage hierfür sind die oben genannten Entdeckungen und die Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Plasmakonzentration und den klinischen Effekten (therapeutischer Erfolg, Nebenwirkungen, Toxizität) besteht (BAUMANN ET AL. 2004).

Vor allem aus praktischen Gründen wird im klinischen Alltag meist lediglich nach standardisierten Dosisempfehlungen therapiert. Die erreichte Wirkstoffkonzentration wird jedoch durch viele Faktoren beeinflusst: Compliance (Kooperation des Patienten bei Einnahme des Medikaments), Resorption, Transport im Körper, Metabolisierung, Ausscheidung, Medikamenteninteraktionen, Komorbiditäten, Diät und anderes. Aufgrund dieser vielfältigen Einflüsse kommt es häufig zu unbemerk-

ten Über- oder Unterdosierungen und somit zu mangelndem Therapieerfolg oder starken Nebenwirkungen.

Verfügbar ist TDM heute für zahlreiche Medikamente und hat sich oft als nützlich zur Therapieoptimierung und Kostenreduzierung herausgestellt. Es wird aber in sehr unterschiedlichem Ausmaß und Erfolg in der Praxis angewandt. Dies liegt zum einen an der sich widersprechenden und unklaren Datenlage, zum anderen an uneinheitlichen Empfehlungen und mangelnder ärztlicher Ausbildung zur richtigen Anwendung von TDM (BAUMANN ET AL. 2004; HIEMKE 2008a; HIEMKE 2008b).

In der aktuellen Literatur ist TDM ein viel diskutiertes und umstrittenes Thema hinsichtlich Nutzen und Wirtschaftlichkeit (EILERS 1995; HIEMKE ET AL. 2004; BRANDT ET AL. 2008; HIEMKE 2008a).

2.1.1 Entwicklung des TDM

Die Grundlage für TDM in der Psychiatrie wurde vor etwa 50 Jahren geschaffen, indem eine Methode etabliert wurde, Desipramin im Plasma nachzuweisen (HAMMER UND BRODIET 1967). Eine bedeutende Studie in der Entwicklung von TDM in der Psychiatrie stammt von Åsberg et al. aus dem Jahr 1970, in der eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Nortryptilin einerseits und den klinischen Effekten und Nebenwirkungen andererseits nachgewiesen werden konnte. Alexanderson et al. (1969) stellten in einer Zwillingsstudie fest, dass bei gleicher Dosis die Plasmakonzentration von Nortryptilin sowohl genetisch determiniert ist, als auch abhängig von der Komedikation schwankt. Bertilsson et al. (1981) beschrieben erstmals den hohen diagnostischen Nutzen von TDM in Kombination mit genetischen Tests. Ein Patient zeigte unter Therapie mit der üblichen Dosierung von Nortryptilin außergewöhnlich hohe Plasmaspiegel durch einen genetischen Defekt in der Hydroxylierung von Debrisoquin (CYP2D6), was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führte.

Lange glaubte man, dass für Antipsychotika kein TDM notwendig sei. Klassische Antipsychotika haben eine geringe Toxizität, die extrapyramidalen Nebenwirkungen sind nicht vital bedrohlich. Das später eingeführte erste atypische Antipsychotikum Clozapin zeigte weniger extrapyramidale Nebenwirkungen, jedoch eine schwerwiegende Hämatotoxizität und beträchtliche interindividuelle Schwankungen der Plasmakonzentration. Eine Überwachung der Blutkonzentration erwies sich als günstig zur Verbesserung der Sicherheit und des Therapieerfolges (PERRY ET AL. 1991). Diese Erfahrungen mit Clozapin haben die Meinung zu TDM in der psychiatrischen Therapie geändert (HIEMKE 2008a).

Für bestimmte psychopharmakologische Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite und hoher interindividueller Variabilität ist ein eindeutiger Nutzen von TDM anerkannt. Eine routinemäßige Verwendung ist für einige Antikonvulsiva und Stimmungsstabilisatoren, insbesondere Lithium, etabliert (ASBERG ET AL. 1970; RIEDERER UND LAUX 1992). Auch für trizyklische Antidepressiva zeigte sich in mehreren Studien ein Vorteil von TDM in der Therapie (PERRY ET AL. 1987; PRESKORN UND FAST 1991).

Eine erste Einschätzung zu TDM in Deutschland erarbeiteten Laux und Riederer im Jahr 1992. Nachdem publizierte Studien und vorhandene Literatur evaluiert worden waren, erstellte die Arbeitsgemeinschaft für Neuropharmakologie und Psychiatrie Leitlinien mit Empfehlungen für die Verwendung von TDM. Es wurden fünf empirische Grade von 1 (TDM sehr empfohlen) bis 5 (nicht empfohlen) für 65 Psychopharmaka vorgeschlagen (BAUMANN ET AL. 2004).

Trotz vieler offensichtlicher Vorteile von TDM bei bestimmten Pharmaka wird es allgemein selten zur Therapieunterstützung angewandt: Bei vielen Stoffen ist der Zielplasmaspiegel noch unbekannt. Außerdem gibt es wenige Labore, die die Konzentration im Blut mit ausreichender Genauigkeit, Spezifität und Selektivität bestimmen. Die Zeit zwischen der Blutentnahme und den ermittelten Ergebnissen ist oft zu lang und im klinischen Alltag nicht praktikabel (HIEMKE 2008a).

2.1.2 Methoden zur Konzentrationsbestimmung

Zur Analyse der Medikamentenkonzentration wird entweder das Plasma oder das Serum des Patienten verwendet. Leider gibt es keine ausreichenden Daten, inwiefern sich die Konzentration in beiden Materialien unterscheidet (BAUMANN ET AL. 2004). Meist wird von der Plasmakonzentration ausgegangen, weshalb dieser Begriff hier ausschließlich verwendet wird.

Die Plasmakonzentration muss unter Steady State Bedingungen bestimmt werden (BAUMANN ET AL. 2004). Als Steady State bezeichnet man den Zustand, bei dem ein Gleichgewicht zwischen Absorption und Elimination eingetreten ist. Bei stabiler Dosierung hat die Plasmakonzentration dann ein Plateau erreicht und die Werte bleiben annähernd konstant. Dieses Plateau tritt ca. fünf Halbwertszeiten (HWZ) nach Therapiebeginn ein. Die meisten Psychopharmaka haben eine HWZ von 12-36 Stunden. Die HWZ von Zuclopenthixol beträgt etwa 20 Stunden, sodass der Steady State nach circa 4 Tagen und 4 Stunden erreicht ist (KAROW UND LANG-ROTH 2008).

Die Blutentnahme sollte zum Zeitpunkt der niedrigsten Tageskonzentration (Talspiegel) vorgenommen werden, also direkt vor der nächsten Einnahme. Dann liegen die geringsten interindividuellen Schwankungen vor. Therapeutische Referenzwerte beziehen sich ebenfalls auf den Talspiegel im Steady State. Im klinischen Alltag erfolgt die Blutentnahme meist nach einer Woche (bei gleichbleibender Dosierung) vor der morgendlichen Medikamentengabe. Dies entspricht einem Zeitpunkt von 12 bis 24 Stunden nach der letzten Einnahme. je nach Dosierungsfrequenz (EILERS 1995; BAUMANN ET AL. 2004; STEPHAN ET AL. 2006; BRANDT ET AL. 2008).

Die Serum- oder Plasmaproben können ohne Kühlung verschickt werden. Bei Bedarf sollten sie dunkel und im Kühlschrank (4°C) für maximal 24 Stunden gelagert werden. Zu jeder Blutprobe werden folgende Angaben gemacht: Grund der Anforderung, Informationen zum Patienten, Wirkungen und Nebenwirkungen, Begleitmedikation.

Die Psychopharmakon-Konzentration im Plasma ist sehr gering und erfordert deshalb eine hohe Sensitivität und Selektivität in der Bestimmung. Ein Ergebnis für das TDM sollte nach spätestens 24 Stunden vorliegen. Meist werden heute chromatographische Verfahren wie die Hochflüssigkeitschromatographie (high-performance liquid chromatography, HPLC) oder die Gaschromatographie in Kombination mit der Massenspektroskopie (GC/MS) eingesetzt. In dieser Arbeit wurde letztere Methode benutzt, bei der im Gegensatz zur HPLC nur leicht flüchtige Substanzen verwendet werden können (JAVAID 1994; BAUMANN ET AL. 2004). Als mobile Phase dient ein Gas (Stickstoff oder Helium), das die zu untersuchende Substanz in einer Kapillare an einer stationären Phase vorbeileitet. Mit dem Massenspektrometer als Detektor kann die Menge der Substanz am Ende der Kapillare genau gemessen werden.

2.1.3 Indikationen des TDM

Mit dem TDM lassen sich die medikamentöse Therapie eines Patienten optimieren und toxische Nebenwirkungen verringern. Standardmäßig wird das TDM bisher nur bei Medikamenten mit bekanntem therapeutischem Fenster und/oder bei geringer therapeutischer Breite angewandt. Bei der Behandlung mit Lithium beispielsweise ist TDM obligat. Für einige Antipsychotika und trizyklische Antidepressiva, für verschiedene Antikonvulsiva und Methadon gibt es eine ausreichende Evidenz, sodass TDM regelmäßig zum Einsatz kommt (BAUMANN ET AL. 2004).

Neben der routinemäßigen Anwendung von TDM gibt es spezifische Indikationen für den Einsatz in der Psychopharmakotherapie. Nachfolgend sind diese nach den Konsensus-Leitlinien der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) zusammengestellt (BAUMANN ET AL. 2004):

- Verdacht auf Non-Compliance
- Arzneimittel mit obligatorischem TDM aus Sicherheitsgründen (z.B. Lithiumsalze)
- Kein/ungenügendes Ansprechen trotz adäquater Dosierung
- Nebenwirkungen bei empfohlener Dosis
- Vermutete Interaktionen
- TDM in Pharmakovigilanz-Programmen
- Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, die ein bekanntes Interaktionspotenzial haben
- Rückfallprävention in der Langzeittherapie
- Rezidiv trotz guter Compliance und adäquater Dosierung
- Genetische Besonderheiten im Metabolismus (genetischer Defekt, Genmultiplikation)
- Kinder und Heranwachsende
- Ältere Patienten (>65 Jahre)
- Pharmakokinetisch relevante Komorbidität (Leber-/Niereninsuffizienz, Herz-/Kreislauferkrankung)
- Forensische Fragestellung
- Probleme nach Arzneimittelumstellung auf Generikum

Außerhalb dieser Indikationen muss die Verwendung und der Nutzen von TDM gut abgewogen werden. Solange der Einfluss auf die Therapie und eine Verbesserung derselben durch TDM nicht ausreichend nachgewiesen ist, kann eine Plasmaspiegelkontrolle nicht grundsätzlich empfohlen werden. Auch wenn man die Effekte eines Medikaments zeitnah klinisch messen kann (zum Beispiel durch Blutdruckkontrolle nach Antihypertensiva-Gabe), ist eine Plasmaspiegelbestimmung nicht sinnvoll. Wenn die Wirkung eines Medikaments hingegen erst nach einiger Zeit eintritt (wie bei Antipsychotika der Fall) und/oder schlecht objektiv messbar ist,

kann durch Drug Monitoring die optimale Dosis eventuell schneller gefunden werden. Es gibt Hinweise darauf, dass sich durch einen breiteren TDM-Einsatz die Effektivität einer Antipsychotika-Therapie steigern und auch Nebenwirkungen vermindern ließen (HIEMKE ET AL. 2004). Eine Voraussetzung ist hierbei allerdings ein bekannter therapeutischer Bereich und möglichst klare Dosis-Spiegel- bzw. Spiegel-Wirkungs-Zusammenhänge (BAUMANN ET AL. 2004). Bei vielen Antipsychotika finden sich diesbezüglich widersprüchliche Angaben in der Literatur oder eine nur unzureichende Datenlage. Aus diesem Grund werden weitere TDM-Studien benötigt (HIEMKE ET AL. 2004). Eine generelle Empfehlung für TDM in der Psychiatrie gibt es unter anderem deshalb nicht (STEPHAN ET AL. 2006).

2.1.4 TDM und geistige Behinderung

Für die geistige Behinderung als solche existiert keine medikamentöse Behandlung, für die zahlreich auftretenden Komorbiditäten hingegen schon. Besonders psychische Störungen sind bei geistig Behinderten häufiger als bei durchschnittlich Intelligenten. Neben Schizophrenie, affektiven Störungen, Demenz und Neurosen kommen Verhaltensstörungen vermehrt vor (siehe Kapitel 2.2.5). Das bedeutet, dass die Psychopharmakotherapie gerade bei Intelligenzgeminderten eine große Rolle spielt. Zur Psychopharmakoprävalenz findet man unterschiedliche Angaben in der Literatur. Sie wird mit bis zu 60% angegeben (BAUMEISTER ET AL. 1993; KIERNAN ET AL. 1995; HÄBLER 1998; HOLDEN UND GITLESEN 2004; HÄBLER ET AL. 2005; TYRER ET AL. 2008; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009).

Bei geistig Behinderten wird die Diagnostik einer Störung mit zunehmendem Schweregrad der Intelligenzminderung schwieriger. Somit ist auch die Auswahl einer geeigneten Therapie kompliziert. Die Medikamente werden häufig im Off-Label-Bereich verwendet, da es für geistig Behinderte noch weniger Leitlinien und Therapieempfehlungen gibt als für durchschnittlich Intelligente. Vielfach sind die Wirkungen und Nebenwirkungen bei geistig Behinderten anders als bei der übrigen Bevölkerung. In einigen Studien zeigte sich, dass niedrigere Dosierungen erforderlich sind als die üblicherweise empfohlenen (SANTOSH UND BAIRD 1999; JANOWSKY ET AL. 2005; HENNICKE ET AL. 2009). Erschwerend kommt bei der Therapie dieser Bevölkerungsgruppe hinzu, dass die bei psychiatrischen Patienten ohnehin geringe Compliance häufig noch schlechter ist (CRAMER UND ROSENHECK 1998).

Angesichts dieser komplexen Problematik könnte TDM ein hilfreiches Mittel sein, um die Sicherheit und Effizienz von Psychopharmaka bei intelligenzgeminderten Patienten zu untersuchen und zu gewährleisten.

2.1.5 TDM und Pharmakogenetik

Die metabolisierenden Enzyme, deren Aktivität genetisch determiniert ist, spielen für die Höhe der Plasmaspiegel eine große Rolle. Die meisten Antipsychotika, einschließlich Zuclopenthixol, werden über die Cytochrom-P450-Enzym-Klasse metabolisiert (OTANI UND AOSHIMA 2000; DAHL 2002). Zu dieser Gruppe gehören mehr als 200 Enzyme (BAUMANN ET AL. 2004). Zuclopenthixol wird beispielsweise vorwiegend über das Enzym CYP2D6 verstoffwechselt, welches mit zu den wichtigsten Enzymen dieser Klasse gehört (DAHL ET AL. 1991; JERLING ET AL. 1996; JAANSON ET AL. 2002; DAVIES ET AL. 2010). CYP450-Enzyme steuern die Bioverfügbarkeit eines Medikaments und dessen Clearance. Je nach Aktivität des Enzyms werden die Patienten als „poor metabolizer“ (PM = niedrige Enzymaktivität), als „extensive metabolizer“ (EM = normale Aktivität) oder als „ultrarapid metabolizer“ (UM = hohe Enzymaktivität) bezeichnet. Treten in der Bevölkerung, wie bei dieser Enzymgruppe, unterschiedliche Genvarianten mit einer Häufigkeit von über 1% auf, ist das klinisch relevant. Man spricht von genetischem Polymorphismus. Es kann zu verstärkter oder verminderter Medikamentenwirkung bzw. Nebenwirkungen kommen.

2.2 Geistige Behinderung

Bis vor relativ kurzer Zeit wurden geistig Behinderte nicht als vollwertige Menschen anerkannt und geachtet. Von der Antike über das Mittelalter bis hinein ins 18. Jahrhundert und erneut im Nationalsozialismus hatten Intelligenzgeminderte ebenso wie psychisch Kranke kaum Rechte, wurden verbannt, eingesperrt, zur Belustigung vorgeführt oder sogar getötet. Eine ärztliche Versorgung begann erst langsam im 16. Jahrhundert. Während der Aufklärung wurden die ersten Gesetze zum Schutz der „Geisteskranken“, wie man sie damals bezeichnete, erlassen. Mit Entwicklung der Psychiatrie Anfang des 19. Jahrhunderts wurden erste Einrichtungen eröffnet, so genannte „Idioten- oder Irrenanstalten“ (DEUTSCHER BUNDESTAG 1975; HÄßLER UND FEGERT 2009). Geistig Behinderte wurden vorher weder in der Unterbringung noch in der Therapie von psychisch Kranken getrennt. In der Psychiatrie-Enquete von 1975 wurde erstmals die separate Versorgung beider Gruppen gefordert. Man mahnte eine Verbesserung der Behandlung und weitere Reformen zur Betreuung geistig Behinderter an. Der Anteil der Intelligenzgeminderten in der Psychiatrie wurde mit 13% angegeben (DEUTSCHER BUNDESTAG 1975). In der Deklaration von Madrid 1996 haben sich die Psychiater dazu verpflichtet, die beste verfügbare Therapie in Übereinstimmung mit anerkannten wissenschaftlichen Erkenntnissen und ethischen Prinzipien anzubieten.

Psychiater sollen therapeutische Maßnahmen so gestalten, dass sie die Freiheit des Patienten so wenig wie möglich beeinträchtigen. Damit sollte für eine bessere Lebensqualität innerhalb der bestehenden Strukturen, für eine Entpsychiatisierung und Enthospitalisierung gesorgt werden (HÄßLER UND FEGERT 2009).

Trotz einer erheblichen Verbesserung der Versorgung geistig Behinderter, sind sie noch immer Vorurteilen ausgesetzt und müssen Benachteiligungen in Kauf nehmen. Im Dezember 2008 titelte Die Zeit: „In der Lebensversicherungsanstalt“; Es seien mehr Patienten in psychiatrischen Kliniken als in den 60er Jahren. Viele würden zu Unrecht jahrelang in geschlossenen Anstalten gehalten aus Angst der Ärzte vor Rückfällen und Gerichtsprozessen (RÜCKERT 2008). Auch wenn dies hoffentlich Ausnahmen sind, wird deutlich, dass immer noch ein großer Wissensbedarf in Betreuung und Therapie besteht und weiter wissenschaftlich geforscht werden muss.

2.2.1 Definition

Der Begriff „geistige Behinderung“ bezeichnet den Zustand angeborener oder früh erworbener verminderter geistiger Leistungsfähigkeit, verbunden mit einer erschwerten sozialen Anpassungsfähigkeit. Die Intelligenzminderung resultiert aus einer Störung der geistigen Entwicklung unterschiedlicher Ätiologie.

Im deutschen Sprachgebrauch verwendet man synonym den Begriff Intelligenzminderung, man findet aber auch andere Bezeichnungen: Geistige Retardierung, Oligophrenie, Deбилität, Imbezilität, Schwachsinn und Idiotie. Die beiden letztgenannten Begriffe sollten nicht mehr verwendet werden, da sie negativ belegt sind. Auch im englischen Sprachgebrauch gibt es eine Vielzahl von Beschreibungen für die Intelligenzminderung: „Mental retardation“ in den USA, „learning disability“ in Großbritannien, „intellectual disability“ wird zunehmend international gebraucht. Weiterhin existieren: „Mental deficiency“, „mental subnormality“, „people with exceptional educational needs“ und „mental handicap“. Auch hier zeigt sich die Schwierigkeit, eine geeignete, nicht diskriminierende und korrekt beschreibende Bezeichnung zu finden (FAUST 1995; BERGER 2009; STEINHAUSEN 2010).

In der ICD-10 der WHO (2006) wird die Intelligenzminderung (F70-79) beschrieben als ein Zustand von verzögerter oder unvollständiger Entwicklung der geistigen Fähigkeiten. Besonders eingeschränkt sind die Fertigkeiten, die sich in der Entwicklungsperiode manifestieren und die zum Intelligenzniveau beitragen, wie Kognition, Sprache, motorische und soziale Fähigkeiten. Eine Intelligenzminderung

nung kann allein oder zusammen mit jeder anderen psychischen oder körperlichen Störung auftreten (REMSCHMIDT ET AL. 2006).

Die Definition nach DSMV-IV-TR (2003) lautet: Hauptmerkmal ist eine unterdurchschnittliche, allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit. Diese ist begleitet von starken Einschränkungen der Anpassungsfähigkeit in mindestens zwei der folgenden Bereiche: Kommunikation, eigenständige Versorgung, häusliches Leben, soziale/zwischenmenschliche Fertigkeiten, Nutzung öffentlicher Einrichtungen, Selbstbestimmtheit, funktionale Schulleistungen, Arbeit, Freizeit, Gesundheit und Sicherheit. Der Beginn der Störung muss vor dem 18. Lebensjahr liegen.

Nach sozialrechtlicher Definition sind Menschen behindert, „wenn ihre körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als sechs Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweichen und daher ihre Teilhabe am Leben in der Gesellschaft beeinträchtigt ist“ (SGB IX, NEUFASSUNG DES § 35A SGB VIII).

Alle Definitionen beinhalten das niedrige Niveau der geistigen Intelligenz, das Auftreten während der Entwicklungsphase und eine verminderte soziale Adaptabilität. Unter sozialer Adaptabilität versteht man eine eigenständige Bewältigung des Lebensalltags (STEINHAUSEN 2010).

Von der Intelligenzminderung müssen demenzielle Prozesse unterschieden werden. Hierbei treten ein Abbau und eine Verminderung sozialer und geistiger Fähigkeiten auf. Bei der geistigen Behinderung hingegen sind diese zuvor nie erlangt worden (FAUST 1995; STEINHAUSEN 2010).

Geistige Behinderung als solche ist kein Krankheitsbild. Es ist nicht immer zusätzlich eine psychiatrische Erkrankung vorhanden, jedoch weitaus häufiger als bei Menschen ohne Intelligenzminderung (siehe Kapitel 2.2.5 Komorbiditäten).

2.2.2 Klassifikation

Die am häufigsten gebräuchliche Einteilung der geistigen Behinderung ist die Abstufung in vier Gruppen nach Intelligenzquotient (IQ). Sie wird sowohl von der WHO als auch von der American Association of Mental Deficiency verwendet.

2.2.2.1 Leichte Intelligenzminderung (früher: „Debilität“), IQ 50 - 69:

Menschen mit einer leichten Intelligenzminderung werden durch eine allgemein verzögerte Entwicklung und verlangsamten Spracherwerb auffällig. Meist können sie sich vollständig alleine versorgen (Waschen, Anziehen, Essen, Darm- und Blasenkontrolle). Durch die herabgesetzten intellektuellen und sozialen Fähigkeiten

kommt es selten zur kompletten Selbstständigkeit. Im Wesentlichen sind sie fähig die Kulturtechniken zu erlernen, besuchen oft eine Sonderschule für Lernbehinderte und erlernen die Ausübung eines praktischen Berufs. Nur gelegentlich findet man eine Ursache für die geistige Behinderung. Das Intelligenzalter entspricht einem 9- bis 12-jährigen Kind (FAUST 1995; BERGER 2009; STEINHAUSEN 2010).

2.2.2.2 Mittelgradige Intelligenzminderung (früher: „Imbezilität“), IQ 35 - 49:

Menschen mit dieser Störung fallen sehr früh durch eine starke motorische, soziale und sprachliche Entwicklungsverzögerung auf. Sie besuchen häufig Schulen für geistig Behinderte und können eine gewisse Selbstständigkeit erlangen, jedoch fast nie unabhängig leben. Einige können später praktische Tätigkeiten erlernen, wobei sich die Leistungen und Defizite sowohl interindividuell als auch intraindividuell zum Teil sehr unterscheiden. Einzelne Bereiche mögen jedoch annähernd normal entwickelt sein. Frühkindlicher Autismus, Epilepsien, neurologische Störungen und körperliche Behinderungen sind häufig. Ihr Intelligenzalter beträgt 6 bis 9 Jahre (FAUST 1995; BERGER 2009; STEINHAUSEN 2010).

2.2.2.3 Schwere Intelligenzminderung (früher: „starke Imbezilität“), IQ 20 - 34:

Mit diesen Menschen ist eine verbale Verständigung meist nicht möglich. Fast alle Personen sind in Institutionen untergebracht und weisen organische Schädigungen oder neurologische Entwicklungsstörungen auf. Eventuell lassen sie sich in einfachste praktische Aufgaben einbeziehen. Die Entwicklung ihrer Intelligenz entspricht der eines 3- bis 6-jährigen Kindes (FAUST 1995; BERGER 2009; STEINHAUSEN 2010).

2.2.2.4 Schwerste Intelligenzminderung (früher: „Idiotie“), IQ < 20:

Meist lässt sich eine organische Ursache für die schwerste Intelligenzminderung eruieren. Selten können diese Personen rudimentär verbal kommunizieren. Nur gelegentlich reicht das Sprachverständnis aus, um einfachsten Aufforderungen nachzukommen. Oft sind schwere neurologische und körperliche Störungen vorhanden, sodass die Mobilität stark eingeschränkt ist. Es besteht eine Pflegebedürftigkeit. Entwicklungsstörungen wie der atypische Autismus sind häufig, ebenso Bewegungstereotypien. Es wird das Entwicklungsalter eines 18 Monate alten Kindes erreicht (FAUST 1995; BERGER 2009; STEINHAUSEN 2010).

Tabelle 1: Klassifikation der geistigen Behinderung nach dem Kriterium der Intelligenz (IQ) (STEINHAUSEN 2010)

Geistige Behinderung	IQ	Anteile (%)	ICD-10
Leicht	69-50	80%	F 70
Mittelgradig	49-35	12%	F 71
Schwer	34-20	7%	F 72
Schwerst	19-0	<1%	F 73

Als Normbereich des Intelligenzquotienten ist der Bereich zwischen 85-115 angegeben. Ein IQ unter dem Normbereich (70-85) wird noch nicht der geistigen Behinderung zugeordnet. Man spricht von unterdurchschnittlicher Intelligenz, im deutschen Sprachgebrauch auch von Lernbehinderung. Als Heranwachsende besuchen diese Menschen meist Schulen für Lernbehinderte, sie können später aber in aller Regel einem Beruf nachgehen und sozial integriert leben.

Des Weiteren spricht man von dissoziierter Intelligenz (ICD-10: F74), wenn eine Diskrepanz im IQ-Wert von mehr als 14 Punkten zwischen verschiedenen Intelligenzbereichen besteht.

2.2.3 Prävalenz

Im Allgemeinen wird eine Normalverteilung (Gauß-Kurve) der Intelligenz mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 angenommen. In der Wechsler-Skala liegt danach die Intelligenz für 68% der Bevölkerung zwischen IQ-Werten von 85 und 115 (durchschnittliche Intelligenz), je 16% haben höhere bzw. niedrigere Werte. Ab einer zweifachen Standardabweichung vom Mittelwert spricht man von Hochbegabung (IQ > 130) beziehungsweise Intelligenzminderung (IQ < 70).

Die Angaben zur Häufigkeit der geistigen Behinderungen in der Literatur schwanken sehr stark. Diese Tatsache lässt sich durch zahlreiche Faktoren erklären: Die Definitionen bei solchen Untersuchungen und Studien sind nicht einheitlich und der Schweregrad der Intelligenzminderung ist unterschiedlich stark. Außerdem ist die Diagnostik und Feststellung des tatsächlichen IQ oft schwierig. Hinzu kommt eine starke Schwankung der Häufigkeit in unterschiedlichen Altersklassen und Kulturen. Auch intrapersonelle Schwankungen der Intelligenz im Laufe der Entwicklung sind möglich (BERGER 2009; STEINHAUSEN 2010).

Für Deutschland wird die Gesamtzahl geistig Behinderter mit etwa 400.000 geschätzt. Das entspricht 0,5% der Bevölkerung. Unter den bis 20-jährigen sind es 0,5-0,7%, bei den Erwachsenen nur noch 0,4%. In manchen Studien wird ein

Überwiegen des männlichen Geschlechts besonders bei schweren Intelligenzminderungen beschrieben. Bei Erwachsenen wird dieser Geschlechtsunterschied geringer (BERGER 2009). Bei zunehmendem Schweregrad sinkt die Häufigkeit des Vorkommens (siehe Tabelle 1) (STEINHAUSEN 2010). In der internationalen Literatur findet man schwankende Angaben zwischen 0,4 und 5,8% geistig Behinderter in der Gesellschaft. Hochgerechnet ergeben diese Werte insgesamt in etwa 3% (HÄßLER UND FEGERT 2009).

2.2.4 Ätiologie

Das Auftreten einer geistigen Behinderung kann viele Ursachen haben. Oft sind die Gründe multifaktoriell, sodass die Klärung der Ätiologie schwierig ist. Eine häufig verwendete Klassifikation unterscheidet zwischen biologisch-organischem, pränatalem, perinatalem oder postnatalem Ursprung und unbekannter Ursache (siehe Tabelle 2).

Bei schwer geistig Behinderten spielen vor allem biologisch-organische Ursachen die Hauptrolle (Genmutationen, Chromosomendefekte, angeborene Stoffwechselstörungen), aber auch exogene Einflüsse wie Infektionen und toxische Schädigungen. Bei leichter geistiger Behinderung können soziokulturelle Faktoren ausschlaggebend sein (HÄßLER UND FEGERT 2009).

Tabelle 2: Ätiologie der geistigen Behinderung (STRØMMER 2000)

	IQ < 50	IQ 50 - 70	Gesamt
Biologisch-organische Ursachen	96%	68%	80%
Pränatal	70%	51%	59%
Perinatal	4%	5%	5%
Postnatal	5%	1%	3%
Undeterminiert	18%	11%	14%
Unbekannte Ursachen	4%	32%	20%

2.2.5 Komorbiditäten

Menschen mit unterdurchschnittlich entwickelter Intelligenz haben ein drei- bis vierfach höheres Risiko als die Allgemeinbevölkerung, an psychischen Störungen zu erkranken (MÖLLER UND DEISTER 2005; BERGER 2009; STEINHAUSEN 2010). Das Risiko eine Psychose auszubilden, ist mehr als vierfach erhöht, das für eine Schizophrenie mehr als fünffach (NEGUERUELA ET AL. 2008). In einer Studie von Lina-ker et al. (1990) bei 168 institutionalisierten Erwachsenen hatten 71% der

schwerst geistig Behinderten eine Schizophrenie, was einem Vielfachen der Häufigkeit in der Normalbevölkerung entspricht. Bei leicht geistig Behinderten waren es nur 2,1%. Eine der häufigsten Komorbiditäten sind jedoch Verhaltensstörungen und Aggressivität. Die Prävalenz wird je nach Untersuchung und Schweregrad der Intelligenz mit 20% bis 60% angegeben (BAUMEISTER UND SEVIN 1990; BALLINGER ET AL. 1991; SMITH ET AL. 1996; BOBIŃSKA ET AL. 2008; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009). Weitere Einzelheiten zu aggressiven Störungen werden im Kapitel 2.2.8 (Geistige Behinderung und Aggressivität) näher beschrieben.

Tabelle 3: Prävalenz von ICD-10 Diagnosen bei intelligenzgeminderten und durchschnittlich intelligenten Kindern im Alter von 5 bis 15 Jahren (nach Emerson 2003) (HÄBLER UND FEGERT 2009)

	Intelligenzminderung (n=264) – Prävalenz in %	Keine Intelligenzminderung – Prävalenz in %
Störung des Sozialverhaltens	25,0	4,2
Emotionale Störungen	9,5	4,1
Angststörungen	8,7	3,6
Hyperaktivität	8,7	0,9
Tiefgreifende Entwicklungsstörungen	7,6	0,1
Depression	1,5	0,9
Tic-Störung	0,8	0,0
Essstörungen	0,4	0,1

Die psychosozialen und institutionellen Rahmenbedingungen, unter denen die Betroffenen aufwachsen und betreut werden, stellen nicht selten selbst Risiken dar und können das auffällige Verhalten determinieren, provozieren oder aufrechterhalten (HÄBLER UND FEGERT 2009).

2.2.6 Diagnostik

Die geistige Behinderung sollte unabhängig von anderen psychischen Störungen beurteilt werden. Deshalb ist die Diagnostik ein komplexer Prozess und muss auf mehreren Ebenen erfolgen.

Zunächst wird mittels psychologischer Intelligenz- und Leistungstests der Intelligenzquotient festgestellt. Anschließend folgen: Ausführliche psychopathologische Anamneseerhebung, Beurteilung des Entwicklungsverlaufs und störungsrelevanter Rahmenbedingungen, körperliche Untersuchung, medizinische Basisuntersu-

chungen, gegebenenfalls weitere spezielle Diagnostik zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen, Analyse der komorbiden Störungen.

Eine genaue Diagnostik ist wichtig für die anschließende Therapie und Förderung der Intelligenzgeminderten.

Die Befunderhebung kann nach dem multiaxialen Klassifikationsschema für psychische Störungen nach ICD-10 der WHO erfolgen (deutsche Bearbeitung nach Remschmidt et al. 2006). Es werden 6 Achsen erfasst:

- Achse 1: klinisch-psychiatrisches Syndrom (F0-F6, F9)
- Achse 2: umschriebene Entwicklungsstörungen (F8)
- Achse 3: Intelligenzniveau (F7)
- Achse 4: körperliche Symptomatik
- Achse 5: aktuelle abnorme psychosoziale Umstände
- Achse 6: Globalbeurteilung der psychosozialen Anpassung

Jede Achse wird einzeln erhoben und beschreibt psychische Störungen sowie in Achse 3 das Intelligenzniveau. Dies wird zum Beispiel mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene oder Kinder (HAWIE/HAWIKI), dem adaptiven Intelligenz-Diagnostikum oder dem Kaufman-ABC festgestellt.

Die Klassifikation der geistigen Behinderung mittels Intelligenztests ist nicht unproblematisch. Zum einen werden die Messfehler mit zunehmendem Abstand zum Mittelwert größer (sogenannter Deckeneffekt) und die Ergebnisse damit bei sehr hohem oder niedrigem IQ ungenau. Außerdem sind die Tests an der Normalbevölkerung geeicht und für geistig Behinderte nur begrenzt verwendbar. Sie erfassen nur einige Faktoren der allgemeinen Intelligenz und können oft keine genauen Aussagen machen über die tatsächlichen Fähigkeiten und Möglichkeiten der geistig Behinderten.

Deshalb wurden spezielle Tests für Intelligenzgeminderte entwickelt: Von Bondy et al. (1975) die Testbatterie für geistig behinderte Kinder (TBGB) und von Raven et al. (2009) die Standard Progressive Matrices (SPM) für über Fünfjährige, und (2001) die Coloured Progressive Matrices (CPM) für vier- bis elfjährige Kinder. Alle haben gemeinsam, dass sie auch bei niedrigem Intelligenzniveau geeignet und weitgehend sprachungebunden sind. Die CPM sind im Gegensatz zu dem HAWIE ein eindimensionales Verfahren und wurden in dieser Studie für die Klassifikation der Intelligenzminderung verwendet.

Abbildung 1 zeigt eine mögliche Vorgehensweise zur umfassenden Diagnostik.

Zur speziellen Diagnostik der Aggressivität siehe Kapitel 2.2.8 (Geistige Behinderung und Aggressivität).

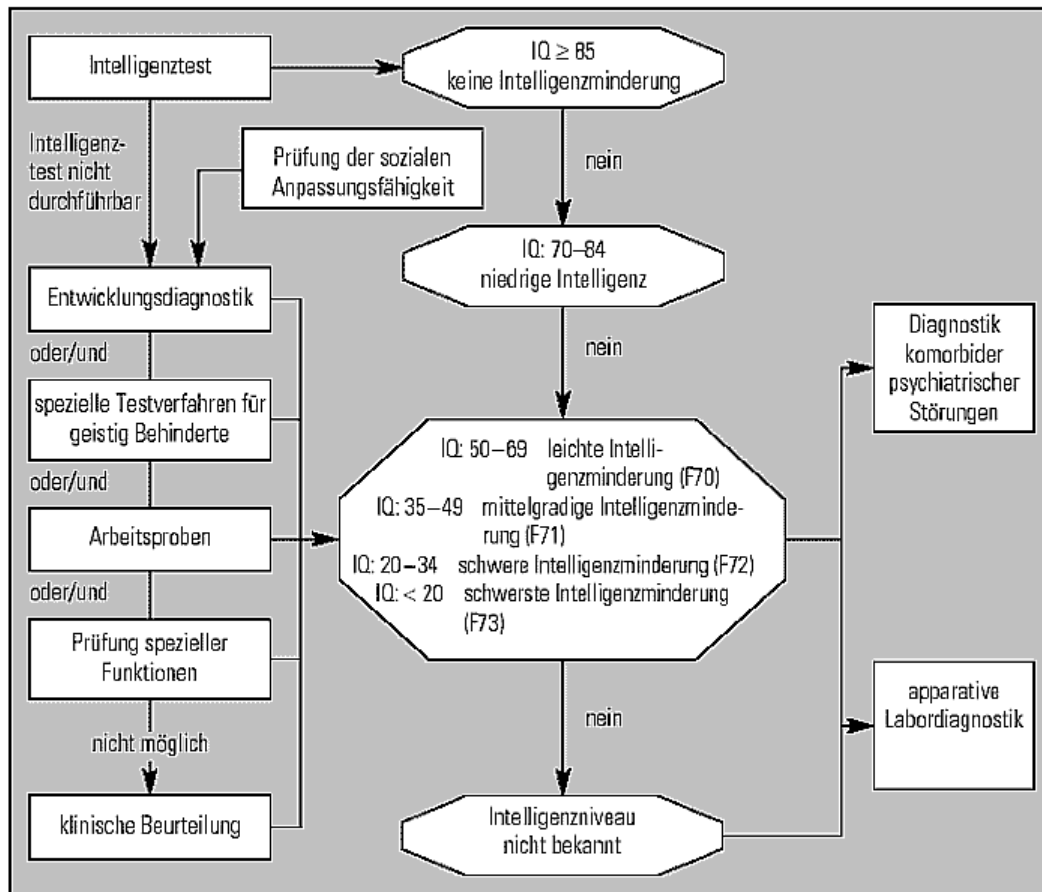


Abbildung 1: Diagnostik der geistigen Behinderung (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 2007)

2.2.7 Therapie

Da geistige Behinderung keine Krankheit und medikamentös nicht behandelbar ist, zielen therapeutische Interventionen darauf ab, komorbide psychische Störungen, assoziierte Verhaltensauffälligkeiten und Funktionsbeeinträchtigungen zu therapieren und die soziale Anpassung und gesellschaftliche Teilhabe zu erhalten bzw. zu verbessern.

Zu nennen sind frühe Diagnostik und Entwicklungsförderung im familiären Umfeld und in Tageseinrichtungen, Pharmakotherapie, Verhaltenstherapie, weitere psychotherapeutische Verfahren (z. B. Kunst-, Musiktherapie), soziale Eingliederung durch Sonderpädagogen, ggf. krankengymnastische Behandlung. Wichtig ist hierbei besonders die Zusammenarbeit der verschiedenen Berufsgruppen.

Grundsätzlich werden geistig Behinderte ähnlich wie nicht intelligenzgeminderte Personen therapiert, unter Beachtung folgender Ausnahmen: Bei der Pharmakotherapie sollte mit einer geringeren Dosis begonnen und langsamer auftitriert werden („start low, go slow“). Wenn möglich sollte außerdem im vertrauten Umfeld behandelt und Angehörige und Bezugspersonen eng mit eingebunden werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 2007; HÄBLER UND FEGERT 2009; HENNICKE ET AL. 2009). Durch die Anwendung von verhaltenstherapeutischen Interventionen verbunden mit Kommunikationstraining kann der Einsatz von Psychopharmaka vermindert werden (BERGER 2009). Die Therapie der verschiedenen Störungen bei geistig Behinderten ist vielfältig. In dieser Arbeit wird auf die Therapie des aggressiven Verhaltens näher eingegangen (siehe dazu Kapitel 2.2.8 Geistige Behinderung und Aggressivität).

Für das allgemeine Vorgehen bei geistiger Behinderung wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie das in der folgenden Abbildung gezeigte Vorgehen empfohlen:

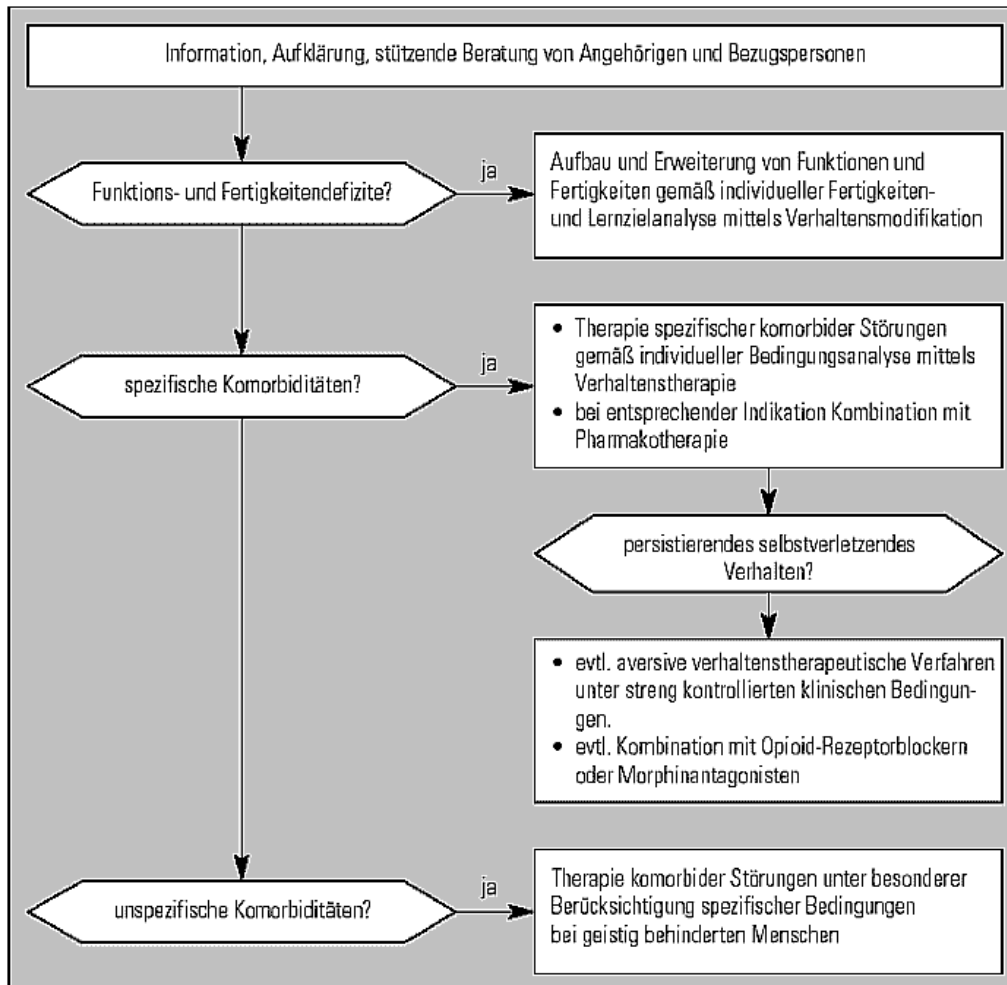


Abbildung 2: Interventionen bei geistiger Behinderung (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 2007; STEINHAUSEN 2010)

2.2.8 Geistige Behinderung und Aggressivität

Da in dieser Arbeit Zuclopenthixol zur Indikation „Aggressivität“ untersucht wird, soll das Thema des aggressiven Verhaltens bei geistig Behinderten genauer erläutert werden.

Die Definition und Abgrenzung von aggressivem Verhalten ist schwierig, sie ist je nach Untersuchung und Messmethode sehr unterschiedlich. In der internationalen wissenschaftlichen Literatur werden die Begriffe „aggressive behaviour“ und „challenging behaviour“ verwendet. Letzteres umfasst deutlich mehr Verhaltensstörungen als ersteres (z. B. auch stereotypes und sozial unerwünschtes Verhalten). Die unterschiedliche Verwendung erschwert die Vergleichbarkeit und Bewertung unterschiedlicher Studien (BENSON UND BROOKS 2008).

2.2.8.1 Prävalenz und Diagnostik

Für Aggressivität bei geistig Behinderten findet man höchst unterschiedliche Angaben zwischen 20% und 60% (siehe dazu Tabelle 3). Die Unterschiede entstehen u.a. durch die verschiedenen Definitionen der Aggressivität, durch Betrachtung von hospitalisierten oder nicht-hospitalisierten Patienten unterschiedlicher Regionen (BAUMEISTER UND SEVIN 1990; BALLINGER ET AL. 1991; SMITH ET AL. 1996; BOBIŃSKA ET AL. 2008; BENSON UND BROOKS 2008; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009).

Ein mögliches Vorgehen zur Diagnostik ist bereits in Abbildung 1 allgemein für die Intelligenzminderung dargestellt. Zur klinischen Bewertung von Aggressivität gibt es verschiedene Fragebögen und Bewertungsskalen. Im Folgenden werden zwei wichtige in dieser Studie verwendete Methoden näher beschrieben.

Modified Overt Aggression Scale (MOAS):

Die MOAS bewertet Häufigkeit und Schwere von aggressivem Verhalten in vier Kategorien: I. Verbale Aggression, II. Aggression gegen Objekte, III. Autoaggressivität, IV. körperliche Aggression. Alle Kategorien enthalten Aussagen, die auf einer Skala von 0 (keine Aggression) bis 4 (schwerste Aggression) bewertet werden. Ursprünglich wurde die Skala von Yudofsky et al (1986) als Overt Aggression Scale (OAS) entwickelt, von Kay et al. (1988) dann modifiziert und gewichtet. Die gewichtete MOAS, hier nur als „MOAS“ bezeichnet, zeigt eine Veränderung des auto- und fremdaggressiven Verhaltens besonders gut, indem unterschiedliche Multiplikationsfaktoren für jede Kategorie einführt wurden (Faktor 1 für Kategorie I bis Faktor 4 für Kategorie IV). Es ergeben sich Werte zwischen 0 und 40 Punkten.

Disability Assessment Schedule (DAS):

Der DAS wurde entwickelt, um die Fähigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten geistig Behinderter zu bewerten. Er enthält Fragen zu nichtverbaler Kommunikation, Verhaltensauffälligkeiten und sozialer Interaktion (HOLMES ET AL. 1982).

Der Komplex VII des DAS befasst sich mit der Beurteilung von Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere mit Aggressivität. Er setzt sich aus 15 Items (A-O) zusammen, die jeweils von 1 (bereitet erhebliche Probleme) bis 3 (kommt nicht vor) bewertet werden können. Ein Item kann aufgrund von Schweregrad, Häufigkeit, oder aufgrund beider Aspekte mit 1 bewertet werden. Es werden unterschiedliche Bereiche erfasst wie physische und verbale Gewalt, selbstverletzendes Verhalten, sexuelles Fehlverhalten, problematische Eigenarten. Der Summenscore kann zwischen 15 (sehr aggressiv) und 45 (nicht problematisch) betragen. Ab einer Punkt-

zahl von <39 Punkten spricht man von Verhaltensauffälligkeit. Diese Punktgrenze wurde bereits in anderen Studien verwendet und zeigte eine gute Unterscheidung zwischen problematischem und nicht-problematischem Verhalten (MEINS ET AL. 1993; HÄBLER ET AL. 2008).

2.2.8.2 Therapie und Studienlage

Die Behandlung sollte als Kombination einer pharmakologischen und einer nicht-pharmakologischen Therapie erfolgen.

Nicht-pharmakologische Therapie:

Die Möglichkeiten für den Einsatz kognitiver Psychotherapieverfahren sind abhängig vom Grad der Intelligenzminderung und dem Entwicklungsalter, sodass häufig einfachere Verfahren erforderlich sind. Das Spektrum reicht von der operanten und klassischen Konditionierung, über Sprachtherapie, Aufbau sozialer Fertigkeiten, Elternarbeit, bis hin zu sonderpädagogischer Förderung. Bei selbstverletzendem Verhalten werden laut AWMF-Leitlinien verhaltenstherapeutische Verfahren empfohlen, insbesondere positive Verstärkung, Stimuluskontrolle, gezielte Beschäftigungs- und Kontaktangebote, funktionelles Kommunikationstraining, Löschung, Time-out und Over-Correction. Die Kombination mehrerer Methoden ist üblich. Bei Persistenz können auch aversive verhaltenstherapeutische Techniken (z.B. dosierbare elektrische Reize, aversive Gerüche und Sichtblockaden) eingesetzt werden. Solche Verfahren sind insbesondere aus ethischen Gründen umstritten (EINFELD ET AL. 2002).

Psychotherapeutische Ansätze zur Behandlung der Aggressivität sind generell weniger verbreitet und untersucht als die medikamentöse Therapie. Seit einigen Jahren zeigen sich hier aber Verbesserungen. In einer Studie von Willner (2005) wurde die Effektivität verschiedener psychotherapeutischer Verfahren untersucht. Alle wirkten sich positiv auf das Verhalten aus, vor allem bei Patienten mit leichter Behinderung (BENSON UND BROOKS 2008; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009).

Pharmakologische Therapie:

Die Pharmakotherapie sollte in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss der oben genannten Maßnahmen eingebettet sein (KIERNAN ET AL. 1995; BENSON UND BROOKS 2008).

Die medikamentöse Therapie der Aggressivität ist sehr weit verbreitet, aber auch umstritten und hat zum Teil eine geringe Evidenz (BAUMEISTER ET AL. 1993; TYRER ET AL. 2008; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2009). Generelle Empfehlungen für einzelne

Substanzen oder Wirkstoffklassen gibt es nicht. Antipsychotika werden am häufigsten verwendet (BAUMEISTER ET AL. 1993; HÄßLER 1998). In einer Studie aus England von Kiernan et al. (1995) erhielten 48% aller Patienten Antipsychotika. Andere Autoren fanden in einer Übersichtsarbeit und Auswertung von drei Dutzend Studien bei durchschnittlich 32% der hospitalisierten Patienten Antipsychotika; Psychopharmaka insgesamt erhielten 57%. Bei Nicht-hospitalisierten waren es im Mittel 4,4% bis 19,0%. Zusätzlich wurde die Effektivität psychotroper Medikation auf aggressives Verhalten untersucht. Hier konnte kein gesicherter Nachweis erbracht werden, ob es eine spezifische Wirkung auf problematisches Verhalten der unterschiedlichen Substanzklassen (Antipsychotika, Lithium, Benzodiazepine, Antidepressiva, Betablocker und Opioidantagonisten) gibt. Viele Studien seien methodisch nicht einwandfrei. Jedoch zeigten sich Lithium, Betablocker, Opioidantagonisten (nur selbstverletzendes Verhalten) und Antipsychotika in der Behandlung effektiv. Letztere wirken möglicherweise recht unspezifisch (BAUMEISTER ET AL. 1993). Es wurden weder Zuclopenthixol noch atypische Neuroleptika in diese Analyse mit einbezogen. Häßler et al. (2008) konnten eine gute Wirkung von Zuclopenthixol gegenüber Placebo auf die Abnahme von aggressivem Verhalten nachweisen. Man findet weitere Studien in der Literatur, die diese Annahme stützen (IZMETH ET AL. 1988; SINGH UND OWINO 1992; MALT ET AL. 1995).

In den letzten Jahren wurden weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit von Antipsychotika auf Aggressivität bei geistig Behinderten durchgeführt. In einer placebokontrollierten Studie mit Risperidon und Haloperidol zur Therapie von Aggressivität von Tyrer et al (2008) konnte keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe gegenüber Placebo festgestellt werden. In anderen Studien hingegen hat sich Risperidon als wirksam erwiesen und wird auch in den Leitlinien zur Behandlung von disruptivem, aggressivem und dissozialem Verhalten empfohlen (HÄßLER UND FEGERT 1999; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 2007). Nach Häßler et al. (2005) und Hennicke et al. (2009) werden bei auto- und fremdaggressivem Verhalten die Kombinationen von Risperidon mit Zuclopenthixol oder Risperidon mit Valproat empfohlen, bei impulsivem Verhalten Risperidon mit Methylphenidat (IQ>60).

Wie oben dargelegt gibt es zahlreiche psychotherapeutische und pharmakologische Therapiemöglichkeiten, deren Anwendung und Wirkung aber größtenteils noch nicht abschließend untersucht ist. Wegen gegensätzlicher Ergebnisse und Empfehlungen wird ein Therapiemanagement erschwert. Häufig wird speziell bei hospitalisierten Patienten die Kombination verschiedenster Medikamente verwendet,

obwohl davor ausdrücklich gewarnt wird (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE 2007; HÄßLER UND FEGERT 2009; HENNICKE ET AL. 2009).

2.3 Zuclopenthixol

2.3.1 Pharmakologische Eigenschaften

Zuclopenthixol ist ein mittelpotentes klassisches Neuroleptikum der Gruppe der Thioxantheme mit starkem antipsychotischem Effekt. Es zeigt eine gute Wirkung auf Aggressivität und psychomotorische Erregtheit, Denk- und Affektstörungen, Halluzinationen und Wahnsymptomatik. Zuclopenthixol verfügt zudem über eine unspezifisch sedierende Wirkung, die noch vor der antipsychotischen Wirkung einsetzt (BAYER® 1998).

Der Wirkstoffname ist Zuclopenthixoldihydrochlorid. Als Handelsnamen werden Ciatyl-Z (Deutschland), Clopixol (Schweiz) und Cisordinol (Österreich) verwendet. Zuclopenthixol ist das Cis(Z)-Isomer von Clopenthixol, das zunächst von H. Lundbeck A/S als cis-/trans-Isomerengemisch entwickelt wurde. Die HWZ beträgt ca. 20h, der maximale Wirkstoffspiegel ist nach 3-4 Stunden erreicht, die Bioverfügbarkeit wird mit 44% angegeben (ROTE LISTE® SERVICE GMBH 2010). Zuclopenthixol hat ein Chlorpromazin-Äquivalent von 5. Die hepatische Metabolisierung verläuft über das Enzym Cytochrom P450 (CYP), vor allem über die Untertypen CYP2D6 und CYP3A4 (LINNET UND WIBORG 1996; JAANSON ET AL. 2002; DAVIES ET AL. 2010).

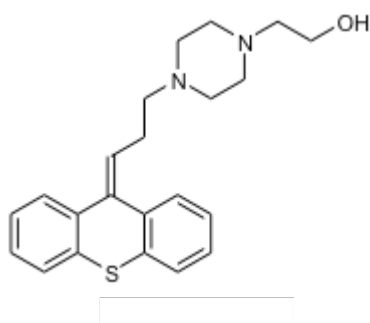


Abbildung 3: Formel von Zuclopenthixol: (Z)-4-[3-(2-Chlor-9-thioxanthenyliden)propyl]-1-piperazinethanol

Zuclopenthixol ist ein starker Dopaminantagonist mit Blockade der D1- und D2-Rezeptoren im Gehirn. Möglicherweise ist die Blockade der D1-Rezeptoren dafür verantwortlich, dass bei Thioxanthenen seltener tardive Dyskinesien entstehen als bei Butyrophenonen (LUBLIN ET AL. 1991; GRINSHPOON ET AL. 1998; BAYER® 1998). Außerdem besitzt Zuclopenthixol eine hohe Affinität zu alpha1-adrenergen Rezep-

toren. Die Wechselwirkung mit muskarinergen Acetylcholin- und α_2 -adrenergen Rezeptoren ist gering (LUBLIN ET AL. 1991; ROTE LISTE® SERVICE GMBH 2010).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Zuclopenthixol sind extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen und Schläfrigkeit/Sedierung (KARSTEN ET AL. 1981; MANN ET AL. 1985; BHATTACHARYYA ET AL. 1987; IZMETH ET AL. 1988; HUTTUNEN ET AL. 1995; HÄßLER 1998).

Es gibt unterschiedliche Darreichungsarten: als Tabletten oder Tropfen, als intramuskuläre (i.m.) Injektion zur Akuttherapie und in Depotform ebenfalls zur i.m. Injektion (Zuclopenthixolacetat bzw. -decanoat).

2.3.2 Klinische Anwendung und Studienlage

Schon seit vielen Jahren wird Zuclopenthixol bei Patienten mit akuter und chronischer Schizophrenie zur Behandlung von Psychosen – assoziiert mit aggressivem Verhalten – verwendet (BHATTACHARYYA ET AL. 1987; IZMETH ET AL. 1988; HUTTUNEN ET AL. 1995). Weitere Anwendungsgebiete von Zuclopenthixol sind Manie, psychomotorische Erregungszustände und Aggressivität bei Demenz und geistiger Behinderung (KARSTEN ET AL. 1981; IZMETH ET AL. 1988; SINGH UND OWINO 1992; MALT ET AL. 1995; GRINSHPOON ET AL. 1998; SPIVAK ET AL. 2001).

Die parenteralen Formen werden vor allem zur Therapie akuter Psychosen, Manien und Exazerbationen chronischer Psychosen eingesetzt, die Depotform zur Behandlung von chronischen Schizophrenien.

Eine gute Evidenz zur Behandlung mit Zuclopenthixol gibt es vorwiegend bei Patienten mit Schizophrenie und begleitenden Psychosen. Darauf beruhen zum Teil die Behandlungsansätze der Verhaltensauffälligkeiten bei geistig Behinderten (SINGH UND OWINO 1992). Für die Patientengruppe der geistig Behinderten mit chronischen Verhaltensauffälligkeiten gibt es deutlich weniger Untersuchungen.

Drei ältere Studien zeigen, dass Zuclopenthixol eine effektive Therapiemöglichkeit bei akuten Psychosen und aggressivem Verhalten ist. Nebenwirkungen seien vergleichbar mit denen anderer, niedrig dosierter Antipsychotika (z. B. Haloperidol, Risperidon) (MANN ET AL. 1985; BHATTACHARYYA ET AL. 1987; HUTTUNEN ET AL. 1995). Santosh und Baird (1999) untersuchten mehrere klassische Antipsychotika und zeigten, dass Zuclopenthixol als einziges eine positive Wirkung auf Verhaltensstörungen hatte. In anderen Studien zeigte sich ein Vorteil der Behandlung mit Zuclopenthixol (-Decanoat bzw. -Dihydrochlorid) gegenüber Placebo (IZMETH ET AL. 1988; SINGH UND OWINO 1992). Diese Ergebnisse sind analog zu denen der

Zuclopenthixol-Diskontinuations-Studie gegenüber Placebo von Häßler et al. (2008). Malt et al. (1995) verglichen die Wirkung von Zuclopenthixol mit Haloperidol: Es stellte sich ebenfalls eine höhere Effektivität von Zuclopenthixol heraus. Die untersuchten Verhaltensstörungen in den letztgenannten Studien waren meist chronisch und stereotyper Art, die institutionalisierten Patienten zeigten Selbst- und Fremdaggressivität.

Eine größer angelegte Auswertung der vorhandenen Literatur zur Effektivität von Zuclopenthixol liegt für Patienten mit akuter Schizophrenie und Psychose vor. Bei der akuten Therapie sei Zuclopenthixol kaum besser als die Standardtherapie. Allerdings wird kritisiert, dass viele Studien methodische Fehler aufwiesen und zum Teil nicht alle Ergebnisse ausreichend dokumentiert seien. Es wird empfohlen, weitere gut aufgestellte, randomisiert kontrollierte Studien durchzuführen (FENTON ET AL. 2000). Letzteres gilt auch für die Gabe von Zuclopenthixol bei Aggressivität und geistiger Behinderung.

2.3.3 Dosierung und Plasmaspiegel

Sowohl zur Dosierung von Zuclopenthixol als auch zu den angestrebten Plasmaspiegeln bei aggressivem Verhalten geistig Behinderter ist die Studienlage bisher unzureichend. Man findet unterschiedliche Angaben in der Literatur.

In dieser Studie wurden niedrigere Dosierungen (durchschnittlich 11,4mg/d) verabreicht als in früheren Untersuchungen (KARSTEN ET AL. 1981; IZMETH ET AL. 1988; SINGH UND OWINO 1992; MALT ET AL. 1995). Für die Therapie gibt es Empfehlungen, als Anfangsdosis mit 6mg/d zu beginnen und auf maximal 20mg/d zu steigern (HÄßLER ET AL. 2008). Zur Indikation Aggressivität bei geistig Behinderten waren keine weiteren Dosisempfehlungen in der Literatur zu finden.

Es existieren kaum indikationsspezifische Empfehlungen zu den erforderlichen Plasmaspiegeln, bis auf spezielle bei Schizophrenie. Und auch diese weichen in ihren Angaben teils sehr voneinander ab. In einem Bericht geben Regenthal et al. (1999) nach Auswertung von therapeutischen und toxikologischen Daten für Zuclopenthixol einen therapeutischen Plasmaspiegel von 0,5-90ng/ml an, den toxischen Bereich mit 91-300ng/ml. Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie empfiehlt für Zuclopenthixol einen therapeutischen Bereich zwischen 4 und 50ng/ml (BAUMANN ET AL. 2004). In einer anderen Studie wird ein Spiegelbereich von 2-6ng/ml zur Therapie von Schizophrenie vorgeschlagen (KJØLBYE ET AL. 1994).

3 Fragestellungen

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der verabreichten Zuclopenthixol-Dosis und dem jeweiligen Plasmaspiegel und wie ist dieser charakterisiert?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und der klinischen Wirkung und wie ist dieser charakterisiert?
3. Gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen der verabreichten Zuclopenthixol-Dosis und der klinischen Wirkung (gemessen anhand von MOAS, DAS, CGI, NOSIE)?
4. Existieren Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen Zuclopenthixol-Dosis, -Plasmaspiegel und klinischer Wirkung?
5. Sind Altersunterschiede festzustellen in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen Zuclopenthixol-Dosis, -Plasmaspiegel und klinischer Wirkung?
6. Korrelieren die klinischen Scores MOAS, DAS, CGI und NOSIE untereinander?
7. Wie lässt sich der zeitliche Verlauf der Parameter Zuclopenthixol-Dosis, Plasmaspiegel und klinische Scores (MOAS, DAS, CGI, NOSIE) während der Studiendauer beschreiben und lassen sich daraus Schlussfolgerungen ziehen?
8. Gibt es im zeitlichen Verlauf Alters- oder Geschlechtsunterschiede?

4 Hypothesen

1. Zwischen der Höhe der Zuclopenthixol-Dosierung und dem Zuclopenthixol-Plasmaspiegel besteht eine signifikante Korrelation. Je höher die verabreichte Dosis, desto höher ist der resultierende Plasmaspiegel.
2. Zwischen dem Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und der klinischen Wirkung (gemessen durch MOAS, DAS, CGI, NOSIE) besteht eine signifikante Korrelation.
3. Zwischen der Höhe der Zuclopenthixol-Dosierung und der klinischen Wirkung (gemessen durch MOAS, DAS, CGI, NOSIE) besteht eine signifikante Korrelation.
4. Die Stärke der Korrelationen ist geschlechtsabhängig.
5. Die Stärke der Korrelationen ist altersabhängig.
6. Die Wirkung von Zuclopenthixol tritt vor allem in der Anfangsphase der Behandlung und schon bei niedrigen Dosierungen ein.
7. Die verschiedenen klinischen Scores (MOAS, DAS, CGI, NOSIE) zeigen ähnliche Ergebnisse an.
8. Die Mittelwerte von Dosis, Spiegel und klinischen Scores unterscheiden sich bei den Geschlechtern im Studienverlauf.
9. Die Mittelwerte von Dosis, Spiegel und klinischen Scores unterscheiden sich bei den Altersgruppen im Studienverlauf.

5 Patientenkollektiv und Methoden

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten der Zuclopenthixol-Dosierung, der Serumkonzentration und der klinischen Wirkung untersucht, die während einer placebokontrollierten Studie zur Effektivität von Zuclopenthixol erhoben wurden (HÄßLER ET AL. 2007).

5.1 Studiendesign

Die primäre Zielsetzung dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zuclopenthixol auf aggressives Verhalten geistig behinderter Erwachsener. Die Untersuchung wurde von Juli 2002 bis Januar 2004 durchgeführt als randomisierte Parallelgruppenstudie im sogenannten Discontinuation-Design: Im Anschluss an eine 6-wöchige offene Behandlungsphase mit der Prüfmedikation Zuclopenthixol wurden die Patienten entweder der Placebo- oder der Verumgruppe zugeteilt und unter doppelblinden Bedingungen bis zu zwölf Wochen weiterbehandelt. Es wurden täglich zwischen 10 und 20mg Zuclopenthixol bzw. Placebo verabreicht und die korrespondierenden Plasmaspiegel bestimmt. Als primärer klinischer Erfolgsparameter wurde die gewichtete MOAS (Modified Overt Aggression Scale) verwendet, zusätzlich als Sekundärvariablen DAS (Disability Assessment Schedule), NOSIE (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation), CGI (Clinical Global Impressions), die Prolaktinkonzentration im Serum, der BMI und die Compliance.

Die Untersuchungen wurden in zehn Prüfzentren durchgeführt: Rostock, Rothenburg, Wasserburg, Gelbensande, Berlin, Schopfheim, Mittweida, Oranienburg, Haar und Haina. 2002 wurde die Studie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte registriert.

Einschlusskriterien (BAYER VITAL GMBH 2002):

- geistige Behinderung (IQ 30-70)
- männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 18 und 54 Jahren
- aggressives Verhalten, DAS-Score Komplex VII < 39 Punkte und Summe der Items A, B, C und H \leq 8 und der Items A und B \leq 4
- aggressiv-problematisches Verhalten mit und ohne Medikation über mindestens durchschnittlich 14 Tage pro Monat innerhalb der letzten 6 Monate oder während des Bestehens des Patientenverhältnisses (wenn dieses kürzer als 6 Monate war)

- Patienten, die bereits vor der Studie mit Zuclopenthixol behandelt wurden, sofern die Indikation hierfür ihr aggressives Verhalten war
- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters
- Aktuelles EKG, das dem Einschluss nicht entgegen steht

Ausschlusskriterien (BAYER VITAL GMBH 2002):

- neurologische Erkrankungen (außer Epilepsie)
- Schizophrenie
- andere psychotische Störungen
- infantile zerebrale Lähmungen
- Teilnahme an dieser Studie zu einem früheren Zeitpunkt
- Teilnahme an einer anderen Studie zur gleichen Zeit oder in den vergangenen 30 Tagen
- Schwangerschaft oder Stillphase
- Notwendigkeit einer anderen als der erlaubten Begleitmedikation (erlaubt waren Antiepileptika, Anticholinergika und Lithium in konstanter Dosierung, kurzzeitig Lorazepam)
- Patienten/innen mit bekannter Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Zuclopenthixol
- bestehende Gegenanzeigen von Zuclopenthixol wie Kreislaufschock, Koma, akute Intoxikationen (Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel-, Psychopharmaka- u.a.), verminderte Leistungen des hämatopoetischen Systems

Beendigung der Studienteilnahme (BAYER VITAL GMBH 2002):

- auf eigenen Wunsch oder Wunsch des gesetzlichen Vertreters
- falls nach Einschätzung des Prüfarztes durch die Studie das Wohlergehen der Patienten geschädigt werden könnte
- signifikante Verletzung des Prüfplans
- im Falle des Aufhebens der Verblindung der Behandlung

5.2 Studienablauf

Die Untersuchung der Patienten vor Studienbeginn (Visite 0) erfolgte durch die verantwortlichen Prüfarzte und beinhaltete eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung der Teilnehmer, Entnahme von Laborparametern, ein EKG und eine psychiatrische Beurteilung mittels CGI und DAS (Komplex VII). Während der Studie wurde den Patienten eine Person zur Seite gestellt, die für den ordnungsgemäßen Verlauf der Visiten, eine zuverlässige Bewertung und für die Ausgabe der Studienmedikation verantwortlich war. Die Studienziele, der Verlauf und die Voraussetzungen wurden ausführlich erläutert. Vor der freiwilligen Teilnahme unterzeichneten alle Patienten und/oder deren offizielle Betreuungsperson eine Einverständniserklärung.

Nach diesem Screening und der Aufnahme in die Studie (Visite 0) gab es eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der eine eventuell bestehende antipsychotische Medikation ausgeschlichen und die Studienmedikation bis zum geplanten Dosisbereich von 2-20 mg/d auftitriert wurde.

Es erfolgte die Visite 1 zur Bestimmung der Ausgangswerte der Studie: Prolaktin- und Zuclopenthixolplasmaspiegel, Körpergewicht, Vitalparameter, Ermittlung der Compliance und unerwünschter Ereignisse, eine ausführliche psychiatrische Beurteilung mittels MOAS, DAS (Komplex VII), CGI und NOSIE. Anschließend wurde die Monotherapie mit Zuclopenthixol für 4 Wochen fortgesetzt. Alle 2 Wochen wurden MOAS, DAS, CGI und NOSIE ermittelt und das Körpergewicht, die Compliance und unerwünschte Ereignisse festgehalten.

Zu Visite 3 (6 Wochen nach Studienbeginn) wurden die Patienten randomisiert und zusätzlich die Laborparameter, der Prolaktin- und der Zuclopenthixol-Spiegel bestimmt.

Zu Visite 9 nach Beendigung der Studie (nach 18 Wochen) wurden ebenfalls zusätzlich Laborparameter, die Prolaktin- und Zuclopenthixolspiegel bestimmt, ein EKG geschrieben und eine körperliche Untersuchung vorgenommen.

Die Patienten und Betreuungspersonen wurden angewiesen, jedes Mal nach Einnahme alle Arzneimittelpackungen und -flaschen zurückzugeben, um die Compliance der Patienten zu überprüfen. Zu allen Visiten wurde die Anzahl der zurückgegebenen Tabletten und mit der Anzahl der verabreichten verglichen und im Studienprotokoll vermerkt. Im Verlauf der Studie wurde bei den Patienten der Coloured Progressive Matrices-IQ-Test nach Raven durchgeführt (BAYER VITAL GMBH 2002).

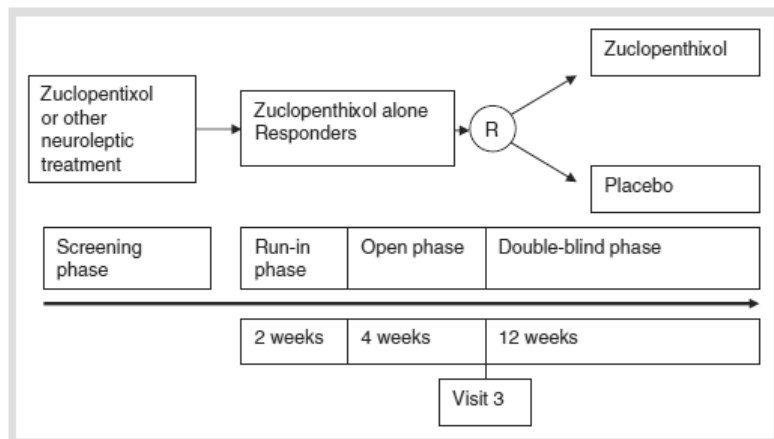


Abbildung 4: Flussdiagramm zum Studienverlauf (Häßler et al. 2008)

5.3 Patientenkollektiv

Die Studie wurde an 27 männlichen und 22 weiblichen geistig Behinderten zwischen 18 und 54 Jahren durchgeführt (vgl. Tabelle 4). Gemäß ICD-10 hatten davon 2 eine leichte Intelligenzminderung (70.1), 10 eine mittlere (71.1) und 37 eine schwere (72.1), siehe Abbildung 5. Nach DSM-IV Achse II erfüllten alle die Kriterien einer geistigen Behinderung mit IQ-Werten zwischen 30 und 70 Punkten. Alle Patienten zeigten anhaltend aggressives Verhalten gemessen am DAS-Score, Komplex VII.

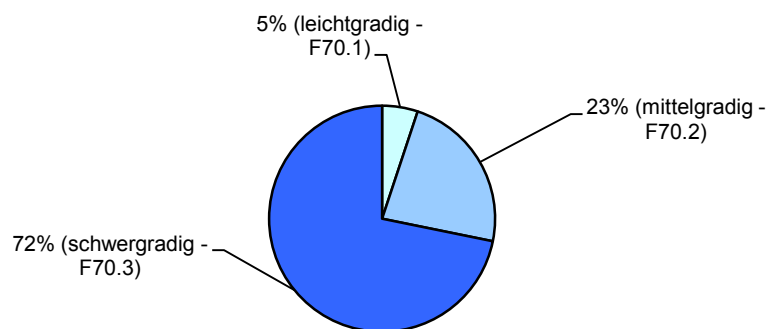


Abbildung 5: Behinderungsgrad der gesamten Studienpopulation

Von den 49 in die Studie eingeschlossenen Personen wurden 39 nach Visite 3 randomisiert. 10 Patienten brachen die Studie vorher ab wegen unerwünschter Ereignisse (n=3), ungenügender Wirksamkeit/Non-Responder (n=6) bzw. wegen Non-Compliance (n=1). In der Randomisierungsphase beendeten unter Placebo 14 Patienten (70%) die Studie vorzeitig wegen ungenügendem therapeutischem Effekt (n=13) bzw. wegen unerwünschtem Ereignis (n=1). Unter Zuclopenthixol

waren 7 Patienten (37%) Studienabbrecher, davon 6 wegen ungenügendem therapeutischem Effekt, 1 wegen unerwünschten Ereignisses.

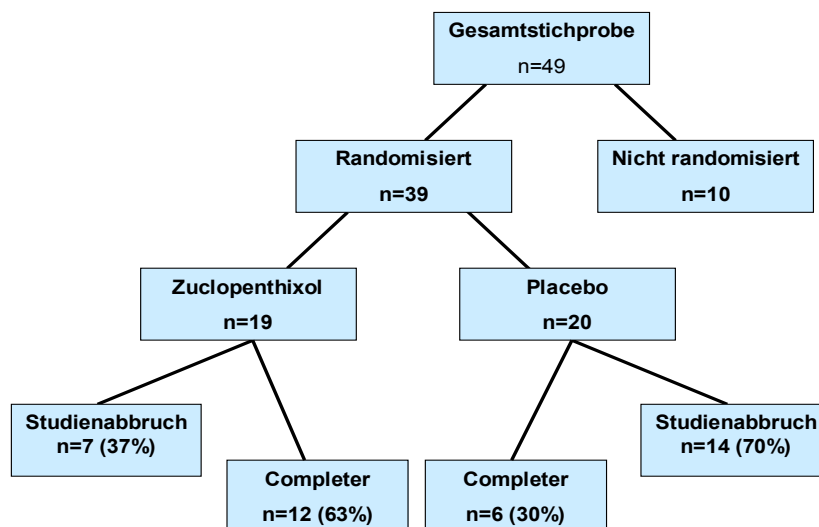


Abbildung 6: Übersicht über die Patientenverteilung im Studienverlauf

Die Demographie war in der Verum- und Placebogruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4): Die Mittelwerte betrugen zu Visite 1 für das Alter 36,8 bzw. 36,4 Jahre, für den BMI 24,8 bzw. 24,3kg/m². In der Verumgruppe befanden sich 53% männliche und 47% weibliche Personen, in der Placebogruppe waren es 55% männliche und 45% weibliche. Gemäß Studienprotokoll konnten auch Patienten aufgenommen werden, die vorher Zuclopenthixol erhalten hatten. Dies waren in der Placebogruppe 11 (42%), in der Verumgruppe 10 Personen (53%).

Tabelle 4: Demografie der Studienteilnehmer insgesamt und nach Gruppen getrennt

	Gesamt (n=49)	Verum (n=19)	Placebo (n=20)
Alter (Jahre; MW ± SD)	37,2 ± 10,4	36,8 ± 8,9	36,4 ± 11,4
Geschlecht (m/w; [%])	27/22 [55/45]	10/9 [53/47]	11/9 [55/45]
Gewicht V1 (kg; MW ± SD)	68,7 ± 15,6	68,4 ± 16,7	65,8 ± 14,7
BMI V1 (kg/m ² ; MW ± SD)	24,7 ± 4,5	24,8 ± 3,6	24,3 ± 5,6

Die Anzahl der ausgewerteten Patientendaten sowie die Demografie im Studienverlauf zeigt Tabelle 5. Es konnten zu Visite 1 und 3 jeweils 49 Patienten und zu Visite 9 noch 19 Patienten (entspricht der Verumgruppe) ausgewertet werden.

Die Geschlechtszusammensetzung insgesamt lag bei Visiten 1 und 3 bei 55% männlichen und 45% weiblichen Patienten bzw. bei Visite 9 bei 53% und 47%. Das Alter (im Mittel 37,2 und 37,2 und 36,8 Jahre) und der BMI (24,7 und 24,9 und

25,2kg/m²) blieben innerhalb geringer Schwankungen im Studienverlauf konstant. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p>0,05$).

Tabelle 5: Demografie im Studienverlauf: gesamtes betrachtetes Patientenkollektiv

	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Anzahl (n)	49	49	19
Alter (Jahre; MW \pm SD)	37,2 \pm 10,4	37,2 \pm 10,4	36,8 \pm 8,9
Geschlecht (m/w; [%])	27/22 [55/45]	27/22 [55/45]	10/9 [53/47]
BMI (kg/m ² ; MW \pm SD)	24,7 \pm 4,5	24,9 \pm 4,4	25,2 \pm 3,8

Zur Aufschlüsselung der Daten nach Alter und Geschlecht im Studienverlauf siehe Kapitel 6.1 (Demografie nach Patientengruppen).

5.4 Prüfmedikation

Als Prüfmedikation dienten Zuclopenthixolhydrochlorid (Ciatyl-Z®) in 2 und 10mg Tabletten und identisch aussehende Placebotabletten, die von der Bayer AG zur Verfügung gestellt wurden. Pro Patient und Tag wurden 1x10mg Tabletten und 5x2mg Tabletten bereitgestellt. Jeder Patient erhielt die Medikation in einer mit Patientennummer und Randomcode versehenen Schachtel.

Während der 6-wöchigen Run-in- und der offenen Phase erhielten die Patienten Zuclopenthixol in einer Dosierung zwischen 2 und 20mg ein- bis zweimal täglich (morgens und ggf. abends). Nach Beginn der Randomisierungsphase (V3) wurde die Behandlung entweder mit Zuclopenthixol- oder mit Placebo-Tabletten fortgeführt. Die Dosierung wurde nach Einschätzung der verantwortlichen Prüfarzte angepasst, während des Verlaufs der Studie aber möglichst stabil gehalten.

Als Begleitmedikation waren Lithium, Antiepileptika und Anticholinergika erlaubt, wenn die Dosierung während der letzten 30 Tage stabil gewesen war und sich im Studienverlauf nicht veränderte. Außer Lorazepam (maximal fünfmal für jeweils drei Tage) waren andere Benzodiazepine, Antipsychotika oder Antidepressiva nicht erlaubt.

5.5 Klinische Messvariablen

5.5.1 MOAS - primäre Wirksamkeitsvariable

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurde als primäre Variable die gewichtete MOAS eingesetzt. Besser als die ungewichtete gibt die gewichtete MOAS einen Aufschluss über Veränderungen der Auto- und Fremdaggression. Diese beiden For-

men der Aggression stellen im klinischen Alltag ein großes Problem dar. Weiteres zur Aggression bei geistiger Behinderung und zur genauen Beschreibung der MOAS siehe auch Kapitel 2.2.8.

Bei einer Verschlechterung im Vergleich zur vorangegangenen Visite, d.h. Erhöhung der gewichteten MOAS um 3 oder mehr Punkte, wurde ein Patient als Non-Responder eingestuft.

5.5.2 Sekundäre Wirksamkeitsvariablen

Als sekundäre Wirksamkeitsparameter wurden DAS, CGI, NOSIE, die Zuclopenthixol- und Prolaktinkonzentration im Serum, der BMI und die Compliance bestimmt.

5.5.2.1 DAS

Von der DAS wurde nur der Komplex VII (Beurteilung von Verhaltensauffälligkeiten) verwendet. Als separate Bewertung wurden ausschließlich die Punkte der Items betrachtet, die aggressives Verhalten behandeln (A,B,E,H): Auch wenn ein Patient insgesamt einen niedrigen Punktwert in der DAS hatte, wurde er nicht eingeschlossen, solange er in den Items A, B, E und H insgesamt ≥ 8 Punkte oder in den Items A und B ≥ 4 hatte (siehe auch Kapitel 2.2.8 Geistige Behinderung und Aggressivität).

Bei einer Verringerung der DAS um ≥ 3 Punkte wurde ein Patient als Non-Responder bewertet, als weiteres Kriterium neben der MOAS.

5.5.2.2 Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE)

Der NOSIE-Score wird zur Erfassung allgemeiner Verhaltensweisen verwendet wie soziales Interesse, Anpassungsfähigkeit, Ablenkbarkeit, manifeste Psychose, depressive Stimmung. Er umfasst 30 Items zu verschiedenen Verhaltensweisen, die während der letzten 3 Tage auftraten. Alle werden von 0 (nie) bis 4 (immer) beurteilt (HONIGFELD ET AL. 1966). Zur Bewertung wurde vor allem der Subscore „Reizbarkeit“ verwendet, ausgedrückt in den Items 2, 6, 10, 11, 12, und 29. Diese lagen für alle Patienten vor. Die übrigen Items wurden soweit möglich bewertet, konnten jedoch nicht für alle Patienten beantwortet werden. Sie durften laut Studienprotokoll ausgelassen werden. In dieser Auswertung wird nur der Subscore „Reizbarkeit“ betrachtet, der Einfachheit halber in dieser Arbeit aber weiterhin als „NOSIE“ bezeichnet.

5.5.2.3 Clinical Global Impressions (CGI)

Die CGI-Skala dient der Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks, der Schwere der Krankheit und der Zustandsänderung (Guy 1976). Sie besteht aus drei Teilen: Schweregrad der Krankheit (CGI-S), Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (CGI-I), Effektivitätsindex. Die Teile 1 und 2 werden von 0 (= nicht beurteilbar), 1 (= Patient ist nicht krank/Zustand ist viel besser) bis 7 (= Patient gehört zu den extrem schwer Kranken/Zustand ist sehr viel schlechter) bewertet. Der dritte Teil befasst sich mit der therapeutischen versus den unerwünschten Effekten (0 = deutliche Verbesserung bis 4 = keine Veränderung oder Verschlechterung und Überwiegen der Nebenwirkungen). In der Studie wurden der erste und der zweite Teil des CGI von den Klinikern ausgefüllt (Schwere der Krankheit und Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung) und in diese Bewertung einbezogen.

5.6 Blutabnahme und Labormethodik

Die Blutentnahmen erfolgten morgens vor Einnahme der Studienmedikation am Tag der Visiten 1, 3 und 9 mit 10ml-Monovetten aus einer peripheren Vene. Nach 25 bis 40 Minuten wurden die Blutproben fünf Minuten bei 2700g bei Raumtemperatur zentrifugiert und der Überstand in Fläschchen bei minus 20°C aufbewahrt. Nach Ende der klinischen Studie wurden die Proben zur Bestimmung der Serumkonzentration von Zuclopenthixol eingeschickt. Die Analysen wurden zentral im Labor des Medizinischen Versorgungszentrums Dortmund Dr. Eberhard & Partner (Brauhausstraße 4, 44137 Dortmund) mittels Gaschromatographie-Massenspektroskopie (GS-MS) durchgeführt. Als Material wurden je 2ml Serum verwendet. Die minimale Bestimmungsgrenze für Zuclopenthixol lag bei 1,94ng/ml. Das Labor ist akkreditiert durch den Deutschen Akkreditierungs-Rat (DAR).

5.7 Methodik der Auswertung

Nach Ablauf der Studie lagen für alle 49 eingeschlossenen Patienten Daten zu den verabreichten Medikamentendosierungen, zur Bewertung mittels MOAS, DAS, CGI und NOSIE und zur Höhe der Zuclopenthixol-Plasmaspiegel an je drei Zeitpunkten (Visiten 1, 3 und 9) vor. Aus den vorhandenen Datentabellen wurden die benötigten Werte für diese Arbeit extrahiert und eine neue Tabelle erstellt.

Die Visiten 1 und 3 lagen in der offenen Phase vor Randomisierung. Das bedeutet, dass während dieser Visiten alle Patienten Zuclopenthixol erhalten haben. Deshalb konnte hier eine Analyse aller Daten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Dosis, Plasmaspiegel und klinischer Wirkung vorgenommen werden.

Zum Zeitpunkt der letzten Visite (9) war die Studienpopulation in Verum- und Placebogruppe geteilt. Deshalb konnte zum Zeitpunkt 9 nur die Verumgruppe ausgewertet werden, was die Datenmenge zum letzten Zeitpunkt deutlich verringerte (siehe Tabelle 5).

Die im Studienverlauf ausgewerteten Daten werden nachfolgend als „gesamte Studienpopulation“ oder „Patientengesamtheit“ bezeichnet. Wie oben erläutert, ist dies nicht gleichbedeutend mit ehemals allen an der Studie beteiligten Patienten.

Die vorliegenden Werte wurden hinsichtlich der Korrelationen zwischen Zuclopenthixol-Dosis, Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und den klinischen Wirksamkeitsparametern (MOAS, DAS, CGI, NOSIE) untersucht sowie die Verläufe der Mittelwerte analysiert. Neben der Betrachtung der gesamten Studienpopulation wurden die Daten auch nach Alter und Geschlecht getrennt ausgewertet. Die Unterteilung der Studienpopulation hinsichtlich des Alters in zwei Gruppen wurde am Median vorgenommen. Im Einzelnen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Korrelationen zwischen den Parametern zu je drei Zeitpunkten (Visiten 1, 3, 9):

- Dosis und Plasmaspiegel
- Plasmaspiegel und MOAS
- Plasmaspiegel und DAS
- Plasmaspiegel und CGI
- Plasmaspiegel und NOSIE
- Dosis und MOAS
- Dosis und DAS
- Dosis und CGI
- Dosis und NOSIE

Verläufe der Mittelwerte zu je drei Zeitpunkten (Visiten 1, 3, 9):

- Dosis
- Spiegel
- MOAS
- DAS
- CGI
- NOSIE

5.8 Statistische Verfahren zur Datenanalyse

Die Datenerfassung, -darstellung und statistische Analyse erfolgten mit Office Excel 2007 (Microsoft) und mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Versionen 15.0 und 19.0).

Zu Überprüfung auf Normalverteilung der erhobenen Parameter wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test (mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) verwendet.

Die Zusammenhänge zwischen den Variablen Dosis, Spiegel und Wirksamkeitsparametern wurden bei nicht-normalverteilten und ordinalen Werten mit der bivariaten, nicht-parametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman berechnet. Der Korrelationskoeffizient r nimmt Werte zwischen -1 und +1 an. Werte > 0 beschreiben einen positiven Zusammenhang, Werte < 0 einen negativen. Je näher der Wert bei Null liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang. Bei $r < 0,5$ wird von keiner bis einer geringen Korrelation ausgegangen, $0,5 < r < 0,7$ spricht für eine mittlere Korrelation, $0,7 < r < 0,9$ für eine hohe, und $r > 0,9$ für eine sehr hohe Korrelation.

Die Untersuchung auf einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte erfolgte bei Nicht-Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben bzw. dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben. Die Abhängigkeit von Variablen wurde mit dem χ^2 -Test überprüft.

Für alle genannten Tests wurde das Signifikanzniveau p ermittelt. p -Werte $\geq 0,05$ werden als nicht signifikant, p -Werte $< 0,05$ als signifikant (*), $p < 0,01$ als sehr signifikant (**), $p < 0,001$ als hoch signifikant (***) eingestuft.

6 Ergebnisse

6.1 Demografie nach Patientengruppen

Die demografische Verteilung des gesamten Patientenguts ist in Kapitel 5.3 (Patientenkollektiv) beschrieben. Nachfolgend wird die Demografie der untersuchten Gruppen (nach Alter und Geschlecht) im Studienverlauf aufgezeigt.

6.1.1 Unterteilung nach Geschlecht

Das Alter war im Mittel bei den Frauen mit ca. 38 Jahren um fast zwei Jahre höher als bei den Männern (ca. 36 Jahre), der BMI war etwas niedriger, vor allem zu Visite 9 (Frauen V9: $24,0 \pm 3,8$, Männer V9: $26,2 \pm 3,7$). Die Unterschiede waren im U-Test allerdings zu keinem Zeitpunkt signifikant: Alter: $p(V1, V3) = 0,573$ und $p(V9) = 0,389$; BMI: $p(V1) = 0,621$, $p(V3) = 0,445$, $p(V9) = 0,327$.

Tabelle 6: Demografie im Studienverlauf: Männliche Patienten

	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Anzahl (n)	27	27	10
Alter (Jahre; MW \pm SD)	$36,4 \pm 11,1$	$36,4 \pm 11,1$	$35,9 \pm 8,4$
BMI (kg/m²; MW \pm SD)	$24,8 \pm 4,1$	$25,1 \pm 4,0$	$26,2 \pm 3,7$

Tabelle 7: Demografie im Studienverlauf: Weibliche Patienten

	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Anzahl (n)	22	22	9
Alter (Jahre; MW \pm SD)	$38,1 \pm 9,5$	$38,1 \pm 9,5$	$37,8 \pm 9,9$
BMI (kg/m²; MW \pm SD)	$24,6 \pm 5,1$	$24,7 \pm 4,9$	$24,0 \pm 3,8$

6.1.2 Unterteilung nach Altersgruppen

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die demografischen Merkmale der zwei Altersgruppen am Medianwert (37,0 Jahre) getrennt. In der jüngeren Gruppe bis einschließlich des Medians befanden sich 24 Patienten (49%), in der der älteren 25. In der letzten Visite war die Zahl der jüngeren Personen etwas höher mit 10 (53%) im Vergleich zu den älteren mit 9.

Das männliche Geschlecht war leicht überwiegend bis auf Visite 9 in der Gruppe der Älteren. Hier waren nur 44% der Patienten männlich. Die Mittelwerte für das Alter innerhalb der Gruppen lagen für die Jüngeren bei ungefähr 30 Jahren (28,4 bzw. 30,5 Jahre) und für die Älteren bei ca. 46 Jahren (45,6 bzw. 43,8 Jahre).

Tabelle 8: Demografie im Studienverlauf: jüngere Patienten (unterhalb des Medians = 37,0 Jahre)

	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Anzahl (n)	24	24	10
Geschlecht (m/w; [%])	14/10 [58/42]	14/10 [58/42]	6/4 [60/40]
Alter (Jahre; MW \pm SD)	28,4 \pm 6,5	28,4 \pm 6,5	30,5 \pm 6,4
BMI (kg/m ² ; MW \pm SD)	23,6 \pm 3,3	23,7 \pm 3,2	25,2 \pm 2,7

Tabelle 9: Demografie im Studienverlauf: Ältere Patienten (oberhalb des Medians = 37,0 Jahre)

	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Anzahl (n)	25	25	9
Geschlecht (m/w; [%])	13/12 [52/48]	13/12 [52/48]	4/5 [44/56]
Alter (Jahre; MW \pm SD)	45,6 \pm 4,7	45,6 \pm 4,7	43,8 \pm 5,2
BMI (kg/m ² ; MW \pm SD)	25,7 \pm 5,2	26,0 \pm 5,2	25,1 \pm 4,9

6.1.3 Abhängigkeit der Variablen Alter, Geschlecht und BMI

Die Variablen Alter, Geschlecht und BMI wurden auf einen Zusammenhang untersucht: Im χ^2 -Test zeigten sich keine signifikanten Abhängigkeiten weder zwischen Alter und Geschlecht ($p = 0,656$), noch zwischen Alter und BMI zu den drei Untersuchungszeitpunkten ($p(V1) = 0,131$, $p(V3) = 0,191$, $p(V9) = 0,330$) oder zwischen Geschlecht und BMI ($p(V1) = 0,220$, $p(V3) = 0,192$, $p(V9) = 0,990$). Deshalb ist innerhalb der Gruppen eine homogene Verteilung der genannten Variablen anzunehmen. Von einer Einflussnahme auf die untersuchten Parameter ist nicht auszugehen (Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$).

6.1.4 Komedikation

Einigen Patienten wurden im Verlauf der Studie zusätzliche Medikamente verordnet, wie Tabelle 10 zu entnehmen ist. Zur ersten und zur dritten Visite waren es 76,9%, zur neunten Visite 78,9% der Patienten. 2,6% (V1), 5,1% (V3) bzw. 10,5% (V9) der untersuchten Personen haben außer Zuclopenthixol ein weiteres Neuroleptikum erhalten.

Tabelle 10: Patienten mit Komedikation im Studienverlauf in Prozent (Anzahl n)

	Visite 1 (n=39)	Visite 3 (n=39)	Visite 9 (n=19)
Gesamt	76,9 (30)	76,9 (30)	78,9 (15)
Neuroleptika	2,6 (1)	5,1 (2)	10,5 (2)
Antidepressiva	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Benzodiazepine	0 (0)	2,6 (1)	0 (0)
Antiepileptika	28,2 (11)	28,2 (11)	21,0 (4)
Schilddrüsenmedikamente	10,3 (4)	10,3 (4)	5,3 (1)
Urologika	2,6 (1)	2,6 (1)	5,3 (1)
Medikamente mit Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt	12,8 (5)	18,0 (7)	10,5 (2)
Kardiaka, Antihypertonika	10,3 (4)	10,3 (4)	15,8 (3)
Sonstige	46,1 (18)	43,6 (17)	47,4 (9)

6.2 Korrelationen

Die erhobenen Daten wurden zunächst auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Zuclopenthixol-Dosis, des zugehörigen Zuclopenthixol-Spiegels und der erreichten Werte in MOAS, DAS, CGI und NOSIE jeweils zu drei Zeitpunkten untersucht. In einem zweiten Schritt wurde die Korrelation kumulativ aus den Gesamtdaten der drei Zeitpunkte berechnet. In den folgenden Tabellen wird jeweils die Höhe der Korrelation r mit dazugehörigem p -Wert angegeben. Die Korrelationen sind nach Signifikanzniveaus gekennzeichnet mit * = signifikant, ** = sehr signifikant und *** = hoch signifikant.

6.2.1 Patientengesamtheit

Tabelle 11: Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinischen Scores zu den Zeitpunkten V1, V3, V9

		Dosis			Spiegel		
		V1	V3	V9	V1	V3	V9
Dosis	r	—	—	—	0,54***	0,40	0,01
	p	—	—	—	<0,001	0,013	0,998
	n	—	—	—	39	39	17
MOAS	r	0,10	0,37*	0,26	-0,45**	-0,13	-0,24
	p	0,505	0,011	0,274	0,004	0,431	0,356
	n	45	47	19	39	38	17
DAS	r	-0,41**	-0,33*	-0,34	0,25	0,19	0,50*
	p	0,005	0,023	0,149	0,132	0,247	0,042
	n	45	48	19	39	39	17
CGI	r	0,47**	0,41**	0,21	0,07	0,12	-0,13
	p	0,001	0,004	0,395	0,674	0,478	0,627
	n	45	48	19	39	39	17
NOSIE	r	0,19	0,25	0,26	-0,17	-0,04	-0,27
	p	0,222	0,090	0,275	0,288	0,811	0,299
	n	45	47	19	39	38	17

6.2.1.1 Korrelation Zuclopenthixol-Dosis und -Plasmaspiegel

Zwischen der verabreichten Dosis und dem Zuclopenthixol-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt V1 ($r = 0,54^{***}$) und V3 ($r = 0,40$) war ein signifikanter Zusammenhang zu finden. Zum Zeitpunkt V9 war keine Korrelation vorhanden ($r = 0,01$ $p = 0,998$). In den folgenden Abbildungen sind die Zusammenhänge als Punktdiagramme dargestellt.

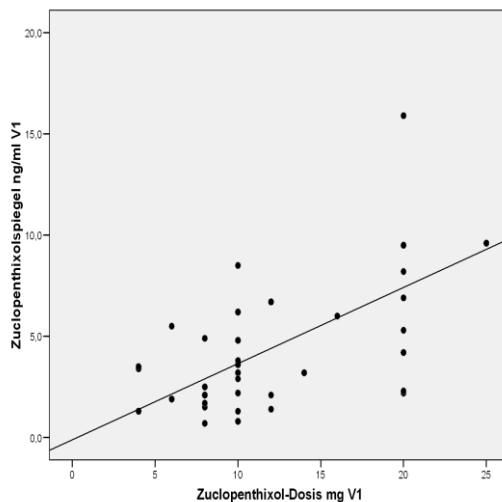


Abbildung 7: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Dosis und Zuclopenthixol-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der Visite 1 mit Ausgleichsgerade – alle Patienten

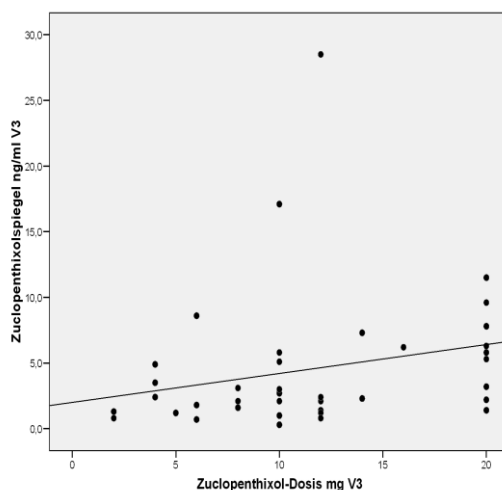


Abbildung 8: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Dosis und Zuclopenthixol-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der Visite 3 mit Ausgleichsgerade – alle Patienten

6.2.1.2 Korrelation Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und klinische Parameter

Die Berechnung der Korrelationen zwischen dem Zuclopenthixol-Spiegel und den vier klinischen Scores (MOAS, DAS, CGI, NOSIE) zu jeweils drei Zeitpunkten ergab nur zweimal einen signifikanten Zusammenhang: Zwischen Spiegel und MOAS zum Zeitpunkt 1 ($r = -0,45^{**}$), nicht jedoch zu den übrigen Zeiten; zwischen

Spiegel und DAS ausschließlich zum Zeitpunkt 9 ($r = 0,50^*$). Zwischen dem Zuclopenthixol-Spiegel und CGI bzw. NOSIE fand sich keine Korrelationen.

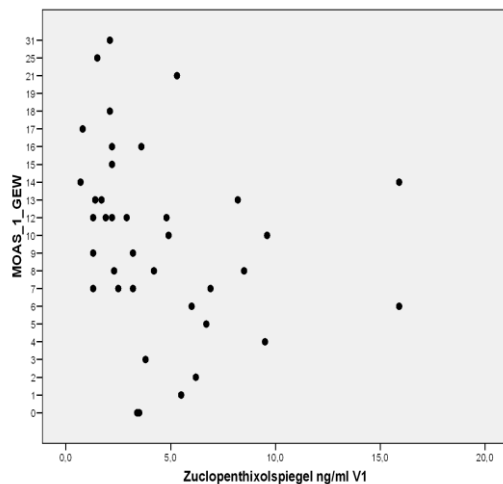


Abbildung 9: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und MOAS-Score zum Zeitpunkt der Visite 1 – alle Patienten

6.2.1.3 Korrelation Zuclopenthixol-Dosis und klinische Parameter

Die Zuclopenthixol-Dosis korrelierte mit der MOAS zu Visite 3 ($r = 0,37^*$), nicht jedoch zum Zeitpunkt 1 und 9 ($r = 0,10$ bzw. $r = 0,26$).

Zu Visite 1 und Visite 3 zeigte sich jeweils ein Zusammenhang zwischen Dosis und DAS und zwischen Dosis und CGI (Dosis und DAS, V1: $r = -0,41^{**}$, V3: $r = -0,33^*$; Dosis und CGI, V1: $r = 0,47^{**}$, V3: $r = 0,41^{**}$). Zwischen Dosis und NOSIE zeigten sich keine Korrelationen.

Auffällig bei den berechneten Korrelationen war der positive Zusammenhang von Dosis und MOAS/CGI bzw. die negative Korrelation mit der DAS. In allen drei Fällen bedeutet eine Dosiserniedrigung eine klinische Verbesserung, eine Dosiserhöhung eine klinische Verschlechterung der Patienten.

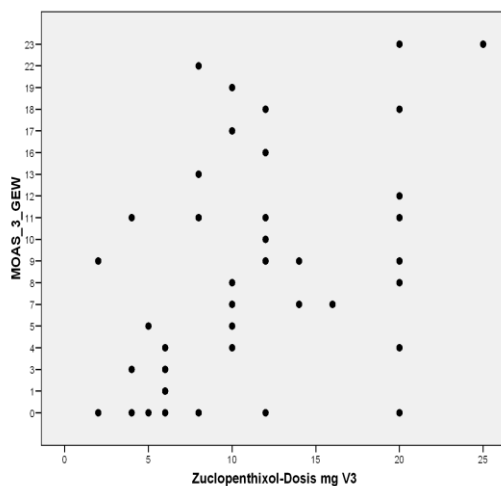


Abbildung 10: Korrelation zwischen Zuclopenthixol-Dosis und MOAS-Score zum Zeitpunkt der Visite 3 – alle Patienten

Die erhobenen Daten zeigten in der Gesamtauswertung einige signifikante Korrelationen, allerdings konnten insgesamt kaum kohärente Muster erkannt werden. Die Korrelationen zwischen Spiegel und Scores bzw. Dosis und Scores widersprachen sich zudem in ihrer Richtung.

6.2.1.4 Kumulative Korrelationen über alle Zeitpunkte

Zusätzlich zu den einzelnen Korrelationen wurde eine Gesamtkorrelation aus sämtlichen vorhandenen Daten berechnet. Das führte dazu, dass die Patienten mit jeweils bis zu drei Datensätzen in die Berechnung mit eingingen.

Tabelle 12: kumulative Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinischen Scores

		Dosis	Spiegel
Dosis	r	–	0,34**
	p	–	0,001
	n	–	96
MOAS	r	0,24	-0,14
	p	0,012	0,191
	n	112	93
DAS	r	-0,38***	0,21
	p	<0,001	0,038
	n	113	94
CGI	r	0,37***	0,09
	p	<0,001	0,415
	n	113	94
NOSIE	r	0,26**	-0,16
	p	0,006	0,117
	n	112	93

Die gefundenen Korrelationen waren schwach ($r < 0,4$) und zwischen Dosis und Spiegel, Dosis und DAS, Dosis und CGI sowie Dosis und NOSIE signifikant.

Bei Auswertung der Korrelationen der klinischen Scores miteinander zeigte sich ein sehr signifikanter und starker Zusammenhang zwischen den Scores untereinander.

Tabelle 13: kumulative Korrelationen zwischen MOAS, DAS, CGI und NOSIE

		MOAS	DAS	CGI
DAS	r	-0,72**		
	p	0,001		
	n	112		
CGI	r	0,57**	-0,63**	
	p	0,001	0,001	
	n	112	113	
NOSIE	r	0,61**	-0,63**	0,46**
	p	0,001	0,001	0,001
	n	111	112	112

6.2.2 Vergleich nach Geschlecht

Die Korrelationen zwischen den Parametern wurden nach Geschlechtern getrennt untersucht. In der folgenden Tabelle sind die r- und p-Werte für die Männer und Frauen nebeneinander vergleichend dargestellt.

Wenn man alle geschlechtsspezifischen Korrelationen betrachtet, war das deutlich häufigere Auftreten von signifikanten Korrelationen beim männlichen Geschlecht auffällig (sieben Mal gegenüber einmal bei den Frauen). Allerdings gab es auch in dieser Analyse keine Regelmäßigkeiten, die Korrelationen zwischen Spiegel und Scores bzw. Dosis und Scores widersprachen sich auch hier in ihrer Richtung.

Tabelle 14: Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinische Scores zu den Zeitpunkten V1, V3, V9 nach Geschlechtern getrennt (männl. = männlich, weibl. = weiblich)

		Dosis						Spiegel					
		V1		V3		V9		V1		V3		V9	
		männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
Dosis	r	–	–	–	–	–	–	0,60**	0,45	0,28	0,45	0,17	-0,36
	p	–	–	–	–	–	–	0,004	0,062	0,215	0,069	0,669	0,384
	n	–	–	–	–	–	–	21	18	22	17	9	8
MOAS	r	0,08	0,12	0,54**	0,12	0,47	0,06	-0,43	-0,49*	-0,13	-0,15	-0,23	-0,16
	p	0,703	0,628	0,004	0,608	0,174	0,877	0,051	0,041	0,59	0,568	0,539	0,711
	n	26	19	26	21	10	9	21	18	21	17	9	8
DAS	r	-0,50**	-0,28	-0,51**	0,09	-0,51	-0,19	0,01	0,43	0,24	0,05	0,36	0,55
	p	0,01	0,245	0,006	0,715	0,129	0,625	0,974	0,079	0,275	0,836	0,347	0,157
	n	26	19	27	21	10	9	21	18	22	17	9	8
CGI	r	0,56**	0,34	0,51**	0,21	0,55	-0,42	0,15	0,05	-0,11	0,37	-0,01	-0,05
	p	0,003	0,159	0,007	0,367	0,099	0,257	0,527	0,861	0,628	0,142	0,983	0,908
	n	26	19	27	21	10	9	21	18	22	17	9	8
NOSIE	r	0,29	0,07	0,51**	-0,09	0,52	-0,25	-0,24	-0,11	0,10	-0,20	0,08	-0,56
	p	0,154	0,791	0,007	0,709	0,124	0,528	0,293	0,663	0,682	0,46	0,83	0,149
	n	26	19	27	20	10	9	21	18	22	16	9	8

6.2.2.1 Korrelation Zuclopenthixol-Dosis und -Plasmaspiegel

In der nach Geschlecht getrennten Analyse auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Zuclopenthixol-Dosis und dem zugehörigen Plasmaspiegel konnte dieser nur für das männliche Geschlecht zum Zeitpunkt der Visite 1

nachgewiesen werden: $r = 0,60^{**}$. Alle anderen Werte korrelierten nicht miteinander.

6.2.2.2 Korrelation Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und klinische Parameter

Zwischen den Plasmaspiegeln und den klinischen Parametern zeigte sich nur eine signifikante Korrelationen zwischen dem Spiegel und der MOAS zu Visite 1 bei den Frauen: $r = -0,49^*$.

6.2.2.3 Korrelation Zuclopenthixol-Dosis und klinische Parameter

Zwischen der Dosis und den klinischen Parametern fanden sich einige signifikante Korrelationen bei den Männern zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V3: Zur Visite 1 korrelierte die Dosis gut mit der DAS ($r = 0,50^*$) und mit CGI ($r = 0,56^{**}$). Zum Zeitpunkt 3 waren die Korrelationen von mittlerer Stärke und sehr signifikant: Dosis – MOAS: $r = 0,54^{**}$; Dosis – DAS: $r = -0,51^{**}$; Dosis – CGI: $r = 0,51^{**}$; Dosis – NOSIE: $r = 0,51^{**}$. Ausschließlich in dieser Gruppenanalyse und einzig zu diesem Zeitpunkt gab es eine Korrelation durchweg für alle klinischen Scores und der Dosis. Zum Zeitpunkt V9 zeigten die r-Werte für die Höhe der Korrelation für die Männer ebenfalls eine mittlere Stärke an, allerdings waren sie nicht signifikant.

Beim weiblichen Geschlecht korrelierten die Werte nicht miteinander.

6.2.3 Vergleich nach Alter

Die Korrelationen zwischen den Parametern wurden nach Altersgruppen getrennt untersucht. In der folgenden Tabelle sind die r- und p-Werte für die Älteren und Jüngeren nebeneinander vergleichend dargestellt.

Tabelle 15: Korrelationen zwischen Dosis, Spiegel und klinischen Scores zu den Zeitpunkten V1, V3, V9 – am Median nach Altersgruppen getrennt („jung“: 18-37, „alt“: 37-54 Jahre)

		Dosis						Spiegel					
		V1		V3		V9		V1		V3		V9	
		jung	alt	jung	alt	jung	alt	jung	alt	jung	alt	jung	alt
Dosis	r	–	–	–	–	–	–	0,56**	0,39	0,45*	0,29	-0,07	0,16
	p	–	–	–	–	–	–	0,007	0,121	0,035	0,256	0,839	0,738
	n	–	–	–	–	–	–	22	17	22	17	10	7
MOAS	r	0,25	0,08	0,11	0,56**	0,22	0,59	-0,39	-0,53**	-0,28	-0,38	-0,44	-0,39
	p	0,259	0,703	0,612	0,004	0,548	0,094	0,075	0,009	0,196	0,064	0,209	0,295
	n	22	23	22	25	10	9	22	23	23	25	10	9
DAS	r	-0,39	-0,53**	-0,28	-0,38	-0,44	-0,39	0,33	-0,08	0,40	-0,02	0,58	0,54
	p	0,075	0,009	0,196	0,064	0,209	0,295	0,131	0,753	0,063	0,929	0,082	0,210
	n	22	23	23	25	10	9	22	17	22	17	10	7
CGI	r	0,42	0,50*	0,30	0,48*	0,30	0,23	0,07	-0,06	-0,08	0,21	0,06	-0,18
	p	0,051	0,015	0,167	0,015	0,395	0,559	0,755	0,831	0,724	0,431	0,878	0,696
	n	22	23	23	25	10	9	22	17	22	17	10	7
NOSIE	r	0,28	0,08	0,26	0,27	0,39	-0,04	-0,25	-0,03	-0,17	0,07	-0,12	-0,60
	p	0,203	0,714	0,227	0,199	0,265	0,912	0,258	0,905	0,439	0,800	0,737	0,154
	n	22	23	23	24	10	9	22	17	22	16	10	7

6.2.3.1 Korrelation Zuclopenthixol-Dosis und -Plasmaspiegel

Die Dosis und der Zuclopenthixol-Spiegel korrelierten in der nach Alter getrennten Analyse nur bei den jungen Patienten miteinander: Visite 1: $r = 0,56^{**}$, Visite 3: $r = 0,45^{*}$.

6.2.3.2 Korrelation Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und klinische Parameter

In der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Plasmaspiegel und klinischen Parametern nach Altersgruppen getrennt konnte nur einmal eine Korrelation nachgewiesen werden bei den älteren Patienten zur Visite 1 (Spiegel-MOAS): $r = -0,53^{**}$.

6.2.3.3 Korrelation Zuclopenthixol-Dosis und klinische Parameter

Zwischen Dosis und klinischen Parametern fanden sich signifikante Korrelationen, allerdings nur in der Gruppe der älteren Patienten. Einen signifikanten Zusammenhang gab es für Dosis – MOAS (V3), Dosis – DAS (V1) und Dosis – CGI (V1, V3), siehe Tabelle 15.

6.3 Zeitliche Verläufe

Es wurden die Mittelwerte von Dosis-, Plasmaspiegel- und Scoredaten im Studienverlauf (Visite 1, 3, 9) analysiert.

6.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die verabreichte Zuclopenthixol-Dosis lag zu den drei Studienzeitpunkten im Mittel bei $11,0 \pm 5,9\text{mg}$ (V1), $11,5 \pm 6,0\text{mg}$ (V3) und $12,0 \pm 6,2\text{mg}$ (V9). Sie veränderte sich kaum. Der Spiegel hingegen sank im Mittel von $4,4 \pm 3,6$ auf $3,7 \pm 2,8\text{ng/ml}$ (V9). Die Veränderungen von Dosis und Spiegel waren im Wilcoxon-Test nicht signifikant.

In der MOAS zeigte sich im Vergleich zum Startpunkt der Studie eine Verringerung der Mittelwerte (von 10,4 auf 8,2 Punkte), in der DAS ein Ansteigen (33,2 auf 35,5 Punkte). Beides bedeutet eine klinische Verbesserung. Beim CGI-Score dagegen war die Tendenz der Werte steigend, was eine Verschlechterung anzeigt. In der NOSIE konnte keine Entwicklung festgestellt werden. Es fiel auf, dass die Veränderungen der Score-Werte vor allem zwischen Visite 1 und 3 eintraten. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die Veränderungen ausschließlich in diesem Zeitraum eine Signifikanz aufwiesen (nach Wilcoxon: MOAS(V1)/MOAS(V3): $p = 0,031$; DAS(V1)/DAS(V3): $p = 0,005$). Die Veränderung der Punktwerte von CGI und NOSIE war minimal (weniger als ein Punkt) und nicht signifikant.

Tabelle 16 zeigt die Statistik zu den Merkmalen Dosis, Spiegel und den vier klinischen Bewertungsskalen der betrachteten Patienten.

Tabelle 16: Statistische Merkmale im Studienverlauf: gesamtes Patientenkollektiv

		Visite 1	Visite 3	Visite 9
Dosis [mg]	N	45	49	19
	Min/Max	3,0/25,0	2,0/25,0	2,0/20,0
	Median	10,0	10,0	12,0
	MW \pm SD	11,0 \pm 5,9	11,5 \pm 6,0	12,0 \pm 6,2
Spiegel [ng/ml]	N	39	39	17
	Min/Max	0,7/15,9	0,3/28,5	1,0/10,8
	Median	3,2	2,4	2,8
	MW \pm SD	4,4 \pm 3,6	4,5 \pm 5,3	3,7 \pm 2,8
MOAS	N	45	47	19
	Min/Max	0/31	0/23	0/23
	Median	10,0	8,0	6,0
	MW \pm SD	10,4 \pm 6,8	7,9 \pm 6,6	8,2 \pm 8,3
DAS	N	45	48	19
	Min/Max	21/45	20/45	21/45
	Median	33,0	34,0	36,0
	MW \pm SD	33,2 \pm 5,5	34,6 \pm 5,8	35,5 \pm 6,8
CGI	N	45	48	19
	Min/Max	5/11	4/14	3/13
	Median	8,0	8,0	9,0
	MW \pm SD	8,3 \pm 1,4	8,3 \pm 2,4	8,6 \pm 2,8
NOSIE	N	45	47	19
	Min/Max	10/26	11/26	10/26
	Median	19,0	18,0	20,0
	MW \pm SD	18,5 \pm 4,4	18,0 \pm 4,1	18,3 \pm 5,4

In den folgenden zwei Abbildungen (Abbildung 11 und Abbildung 12) sind die Mittelwerte von Dosis, Spiegel und den vier klinischen Bewertungsskalen im zeitlichen Verlauf (Visite 1, 3 und 9) grafisch dargestellt.

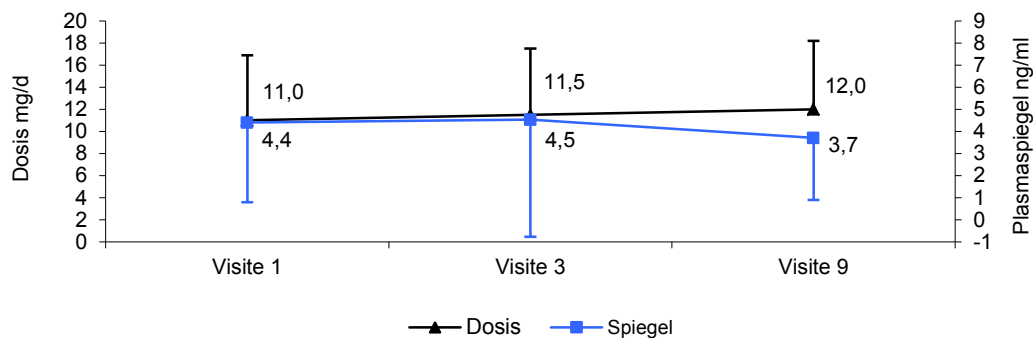


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichung von Zuclopenthixol-Dosis und Zuclopenthixol-Spiegel im Studienverlauf

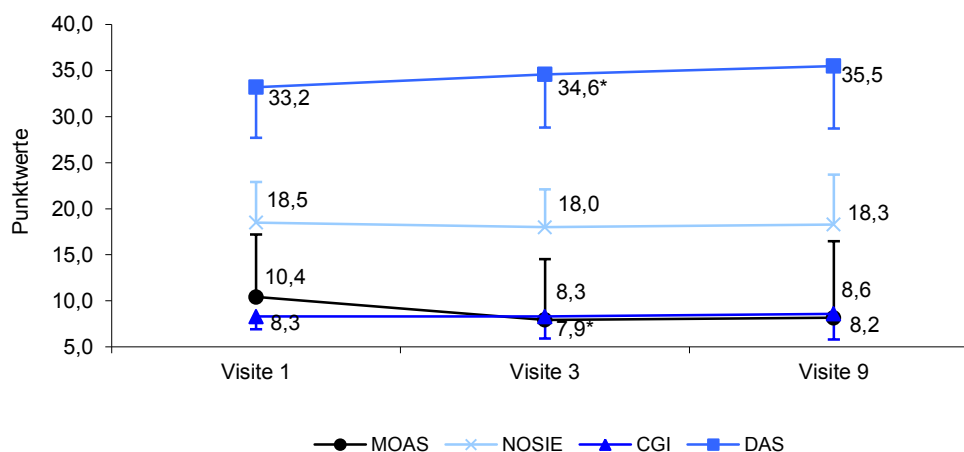


Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichung der klinischen Scores im Studienverlauf (* = die Veränderung zur Vorvisite war mindestens auf dem 5%-Niveau signifikant)

Die Datenverläufe wurden zusätzlich nach Geschlecht und Altersgruppen getrennt untersucht, wie in den folgenden zwei Kapiteln (6.3.2 und 6.3.3) dargestellt.

6.3.2 Unterteilung nach Geschlecht

Die Dosis verlief bei beiden Geschlechtern im Mittel zwischen 10,0 und 12,3mg, wobei der Mittelwert bei den Frauen zwischen 12,3mg (V1) und 11,9mg (V9) schwankte und die Dosierung bei den Männern im Studienverlauf steigend war: $10,0 \pm 6,3\text{mg}$, $10,9 \pm 6,6\text{mg}$, $12,1 \pm 8,0\text{mg}$. Sowohl die Dosisänderungen als auch die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Es wurde bei beiden Geschlechtern der maximale Dosierungsspielraum (2 bis 20mg) ausgenutzt bzw. in einem Fall mit 25mg/d sogar überschritten.

Die Zuclopenthixol-Spiegel veränderten sich beim männlichen Geschlecht weniger (MW: 4,3, 4,1, 4,8ng/ml) als beim weiblichen: Bei letzterem fielen die Spiegel im Mittel zum Zeitpunkt der Visite 9 deutlich ab (4,5, 5,1, 2,8ng/ml). Das scheinbar deutliche Absinken des Spiegels bei den Frauen war nicht signifikant, ebenso wenig wie der Unterschied zum männlichen Geschlecht.

Die Mittelwerte der klinischen Parameter (MOAS, DAS, CGI, NOSIE) verliefen innerhalb der Gruppen in die gleiche Richtung. Die Punktwerte der Männer zeigten durchgehend eine Besserung im Verlauf der Studie, die der Frauen zunächst eine Besserung bis Visite 3. Zwischen Visite 3 und 9 verschlechterten sich die Werte bei den Frauen deutlich im Vergleich zu den bei den Männern. Die Veränderungen waren bei den Frauen signifikant von Visite 1 zu Visite 3 (MOAS, DAS), bei den Männern von Visite 3 zu Visite 9 (nur MOAS).

Beim Testen auf Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigten sich keine Signifikanzen zu den Zeitpunkten V1 und V3, jedoch zu Visite 9 in MOAS, DAS und CGI ($p < 0,05$).

Tabelle 17 zeigt die Statistik zu den Merkmalen Dosis, Spiegel und den vier klinischen Bewertungsskalen.

Tabelle 17: Statistische Merkmale im Studienverlauf: nach Geschlechtern getrennt

		Männer			Frauen		
		Visite 1	Visite 3	Visite 9	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Dosis [mg]	N	26	27	10	19	22	9
	Min/Max	3,0/25,0	2,0/25,0	2,0/20,0	6,0/20,0	2,0/20,0	6,0/20,0
	Median	10,0	10,0	13,5	10,0	12,0	12,0
	MW \pm SD	10,0 \pm 6,3	10,9 \pm 6,6	12,1 \pm 8,0	12,3 \pm 5,2	12,2 \pm 5,2	11,9 \pm 3,9
Spiegel [ng/ml]	N	21	22	9	18	17	8
	Min/Max	0,8/15,9	0,3/17,1	1,2/10,8	0,7/15,9	0,8/28,5	1,0/4,4
	Median	3,2	2,3	3,6	3,4	3,0	2,4
	MW \pm SD	4,3 \pm 3,6	4,1 \pm 4,1	4,8 \pm 3,4	4,5 \pm 3,8	5,1 \pm 6,5	2,8 \pm 1,1
MOAS	N	26	26	10	19	21	9
	Min/Max	0/19	0/23	0/21	0/31	0/19	0/23
	Median	11,0	6,0	1,0	10,0	8,0	12,0
	MW \pm SD	9,8 \pm 5,8	7,8 \pm 7,2	4,3 \pm 6,7	11,3 \pm 7,9	8,0 \pm 5,9	12,4 \pm 7,9
DAS	N	26	27	10	19	21	9
	Min/Max	25/43	20/45	31/45	21/45	24/44	21/39
	Median	33,5	35,0	41,0	33,0	33,0	34,0
	MW \pm SD	33,7 \pm 4,7	34,9 \pm 6,3	39,0 \pm 5,1	32,4 \pm 6,5	34,2 \pm 6,5	31,7 \pm 6,5
CGI	N	26	27	10	19	21	9
	Min/Max	5/11	4/14	3/11	6/11	5/13	6/13
	Median	8,0	8,0	7,5	9,0	8,0	10,0
	MW \pm SD	8,1 \pm 1,5	8,1 \pm 2,6	7,3 \pm 2,6	8,5 \pm 1,4	8,6 \pm 2,2	10,0 \pm 2,3
NOSIE	N	26	27	10	19	20	9
	Min/Max	10/26	12/26	10/26	11/26	11/26	12/26
	Median	19,5	18,0	15,0	18,0	18,0	20,0
	MW \pm SD	18,3 \pm 4,7	18,1 \pm 4,0	16,7 \pm 5,2	18,8 \pm 4,0	18,0 \pm 4,2	20,1 \pm 5,2

In den Abbildungen 13 bis 18 sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte von Frauen und Männern getrennt aufgezeichnet. Zum Vergleich sind die Mittelwerte aller Patienten ebenfalls eingetragen.

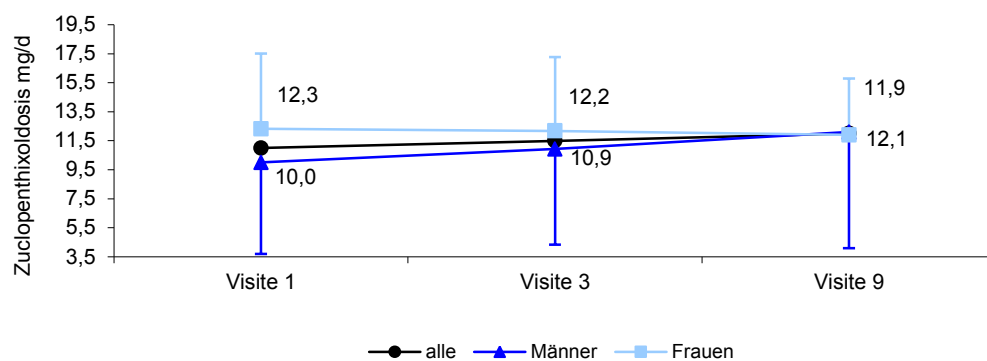


Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichung der Zuclopenthixol-Dosis im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt

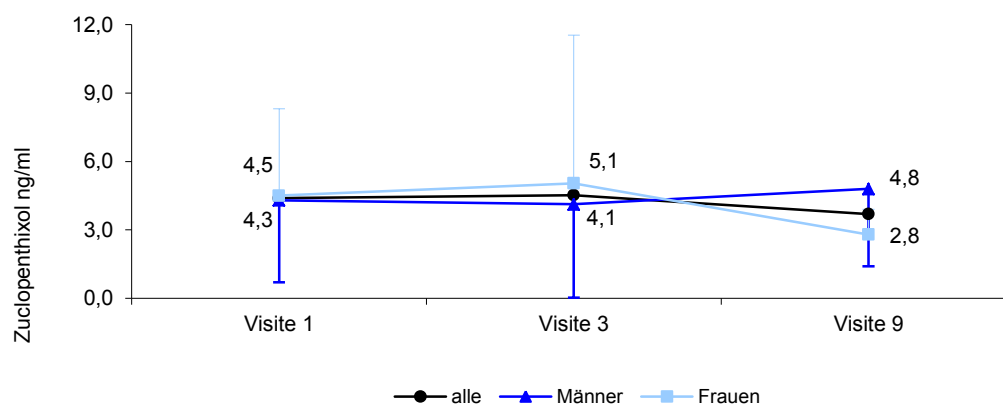


Abbildung 14: Mittelwerte und Standardabweichung der Zuclopenthixol-Spiegel im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt

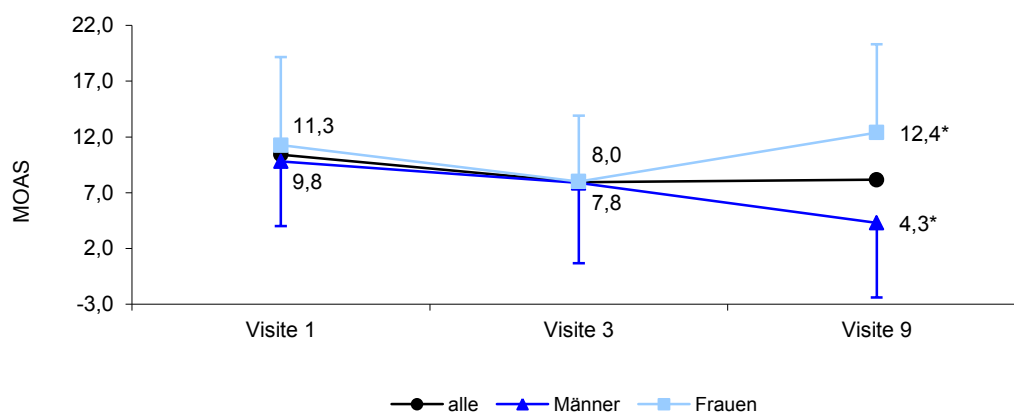


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichung der MOAS im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt (* = der Unterschied war mindestens auf dem 5%-Niveau signifikant)

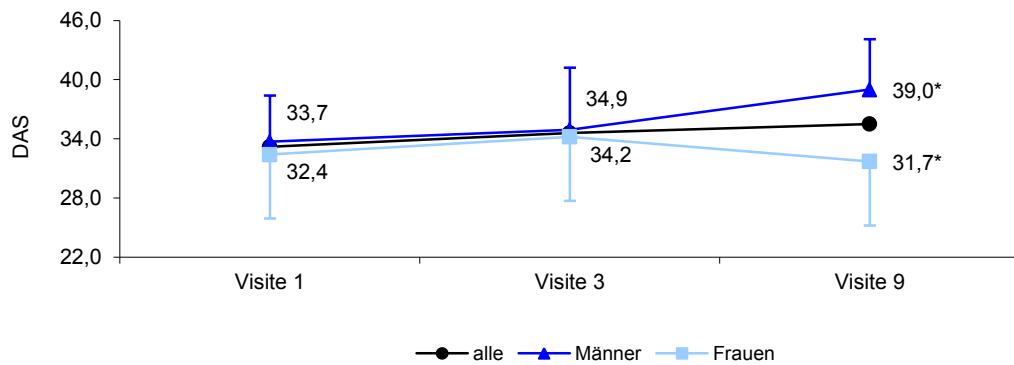


Abbildung 16: Mittelwerte und Standardabweichung der DAS im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt (* = der Unterschied war mindestens auf dem 5%-Niveau signifikant)

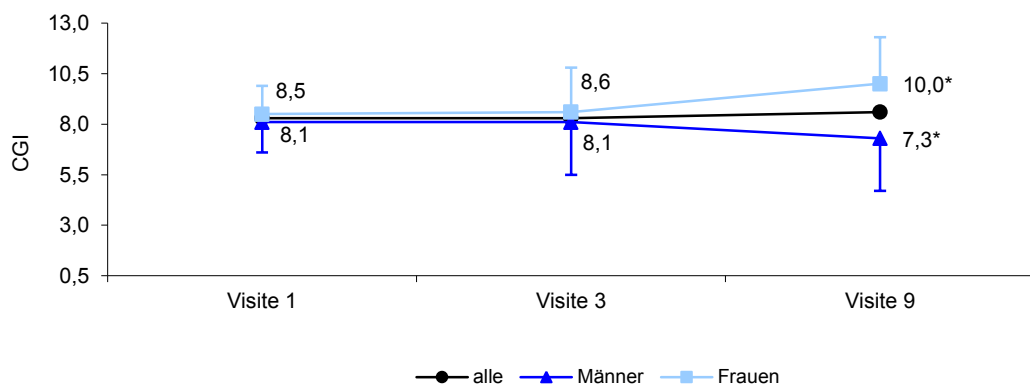


Abbildung 17: Mittelwerte und Standardabweichung der CGI-Skala im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt (* = der Unterschied war mindestens auf dem 5%-Niveau signifikant)

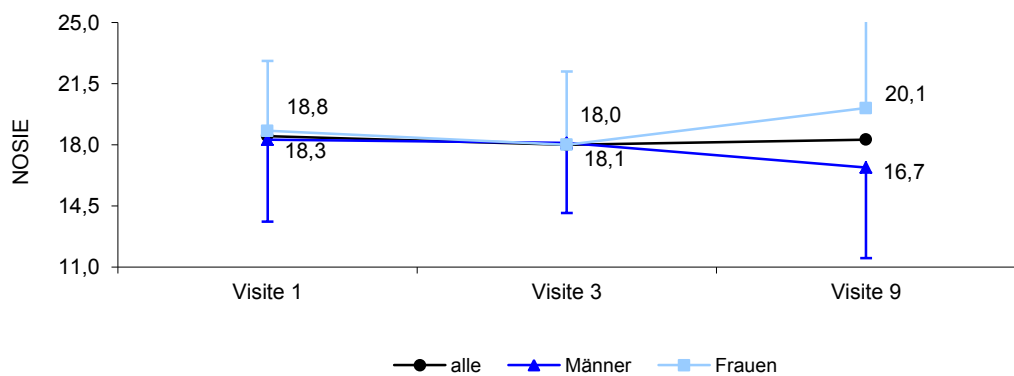


Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichung der NOSIE im Studienverlauf nach Geschlechtern getrennt

Folgende Tabelle zeigt die Statistik zu den Merkmalen Dosis, Spiegel und den vier klinischen Bewertungsskalen im Studienverlauf der Verumgruppen allein.

Tabelle 18: Statistische Merkmale im Studienverlauf: Verumgruppe nach Geschlechtern getrennt

		Männer Verumgruppe			Frauen Verumgruppe		
		Visite 1	Visite 3	Visite 9	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Dosis [mg]	N	10	10	10	9	9	9
	MW \pm SD	10,3 \pm 6,2	11,2 \pm 7,5	12,1 \pm 8,0	12,0 \pm 4,9	12,5 \pm 4,8	11,9 \pm 3,9
Spiegel [ng/ml]	N	8	9	9	9	6	8
	MW \pm SD	5,5 \pm 4,9	5,3 \pm 3,6	4,8 \pm 3,4	3,4 \pm 2,5	2,6 \pm 1,8	2,8 \pm 1,1
MOAS	N	10	10	10	9	9	9
	MW \pm SD	9,6 \pm 6,7	6,6 \pm 6,8	4,3 \pm 6,7	14,4 \pm 9,7	8,8 \pm 7,0	12,4 \pm 7,9
DAS	N	10	10	10	9	9	9
	MW \pm SD	34,9 \pm 5,5	37,4 \pm 4,7	39,0 \pm 5,1	30,2 \pm 6,8	33,3 \pm 5,1	31,7 \pm 6,5
CGI	N	10	10	10	9	9	9
	MW \pm SD	7,9 \pm 1,3	7,4 \pm 2,2	7,3 \pm 2,6	9,2 \pm 1,2	8,5 \pm 2,7	10,0 \pm 2,3
NOSIE	N	10	10	10	9	9	9
	MW \pm SD	17,3 \pm 5,4	17,4 \pm 3,8	16,7 \pm 5,2	20,5 \pm 3,7	19,0 \pm 3,8	20,1 \pm 5,2

6.3.3 Unterteilung nach Alter

Die Mittelwerte der Dosierungen lagen zwischen 10,1 und 12,1mg bei den jüngeren Patienten und zwischen 11,4 und 12,0mg bei den älteren, d. h. in beiden Gruppen in einem ähnlichen Bereich.

Die Spiegelwerte waren schwankend, in der jüngeren Gruppe in einem deutlich kleineren Bereich (3,6 bis 4,5mg) als bei den Älteren (2,4 bis 5,9mg). Es gab in den Dosierungen und Spiegeldaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Auch die Veränderungen von Dosis und Spiegel im Verlauf waren in keiner Gruppe signifikant.

Bei den klinischen Scores zeigte sich durchgängig im Mittel eine Besserung der Werte bei den jüngeren Patienten, bei den älteren zunächst eine Verbesserung, dann eine Verschlechterung (MOAS, NOSIE). Die Veränderungen über die Zeit waren ausschließlich bei der jüngeren Gruppe zwischen Visite 1 und 3 in MOAS, DAS und CGI signifikant. Zu Visite 9 waren die anhand von MOAS, DAS, CGI und NOSIE gemessenen klinischen Veränderungen zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 21 bis 24).

In Tabelle 19 sind die statistischen Merkmale nach Alter getrennt aufgeschlüsselt.

Tabelle 19: Statistische Merkmale im Studienverlauf: nach Alter getrennt

		Jüngere Patienten			Ältere Patienten		
		Visite 1	Visite 3	Visite 9	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Dosis [mg]	N	22	24	10	23	25	9
	Min/Max	4/20	2/20	2/20	3/25	4/25	4/20
	Median	10,0	10,0	12,0	10,0	10,0	10,0
	MW ± SD	10,5±5,7	10,1±6,2	12,1±6,7	11,4±6,1	12,0±5,9	11,9±6,1
Spiegel [ng/ml]	N	22	22	10	15	16	7
	Min/Max	0,7/15,9	0,3/11,5	1,2/10,8	0,8/9,6	0,7/28,5	1,0/3,9
	Median	2,2	2,1	3,2	4,2	3,3	2,4
	MW ± SD	4,4±4,4	3,6±3,3	4,5±3,3	4,6±2,8	5,9±7,1	2,4±1,0
MOAS	N	22	22	10	23	25	9
	Min/Max	0/31	0/17	0/18	0/21	0/23	0/23
	Median	12,0	6,5	1,5	8,0	8,0	12,0
	MW ± SD	11,5±7,7	6,5±5,3	3,8±5,7	9,4±5,7	9,3±7,4	13,0±8,2
DAS	N	22	23	10	23	25	9
	Min/Max	25/45	24/44	32/45	21/43	20/45	24/43
	Median	31,5	34,0	39,0	34,0	34,0	33,0
	MW ± SD	31,9±5,7	35,1±5,2	38,6±4,3	34,4±5,1	34,1±6,3	32,1±7,6
CGI	N	22	23	10	23	25	9
	Min/Max	6/10	4/10	3/11	5/11	5/14	4/13
	Median	8,0	8,0	7,5	9,0	8,0	11,0
	MW ± SD	8,3±0,9	7,7±1,7	7,7±2,2	8,3±1,8	8,9±2,8	9,6±3,1
NOSIE	N	22	23	10	23	24	9
	Min/Max	10/26	13/23	10/26	11/26	11/26	12/26
	Median	19,0	18,0	15,5	19,0	18,0	21,0
	MW ± SD	18,5±4,7	17,6±3,1	17,2±5,4	18,6±4,2	18,5±4,9	19,6±5,4

Von Abbildung 19 bis 24 sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte nach Altersgruppen getrennt dargestellt. Zum Vergleich sind die Mittelwerte der Gesamtpopulation ebenfalls eingezeichnet.

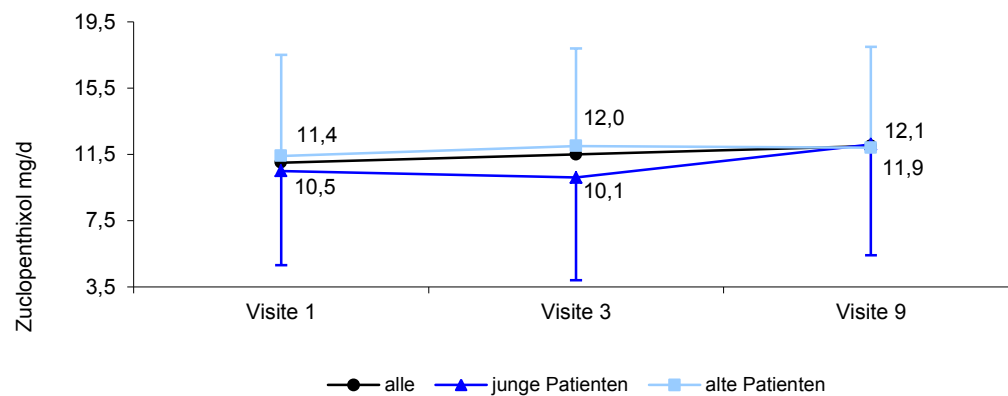


Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichung der Dosis im Studienverlauf nach Alter getrennt

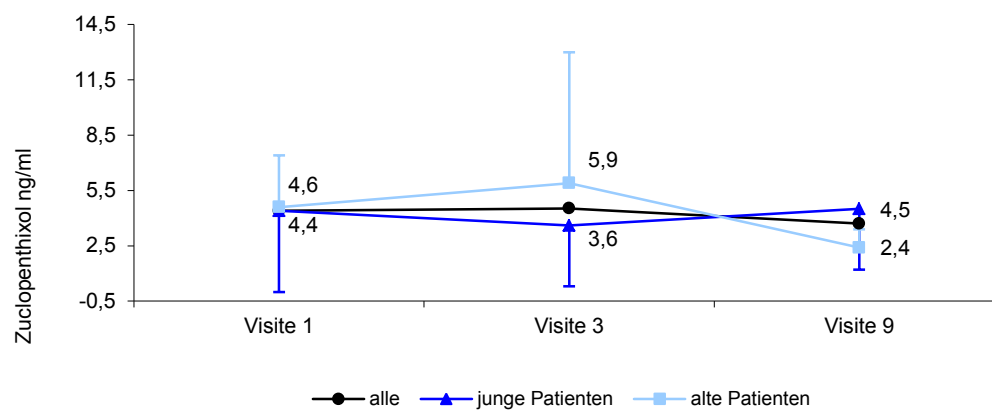


Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichung des Spiegel im Studienverlauf nach Alter getrennt

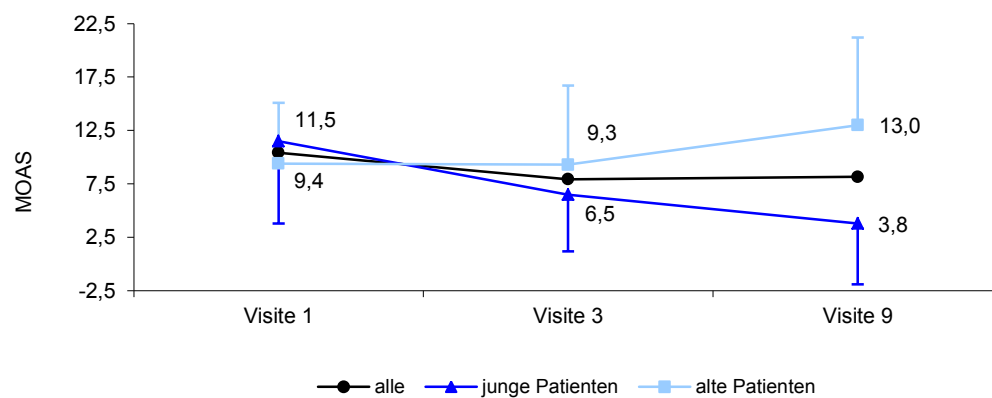


Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichung der MOAS im Studienverlauf nach Alter getrennt

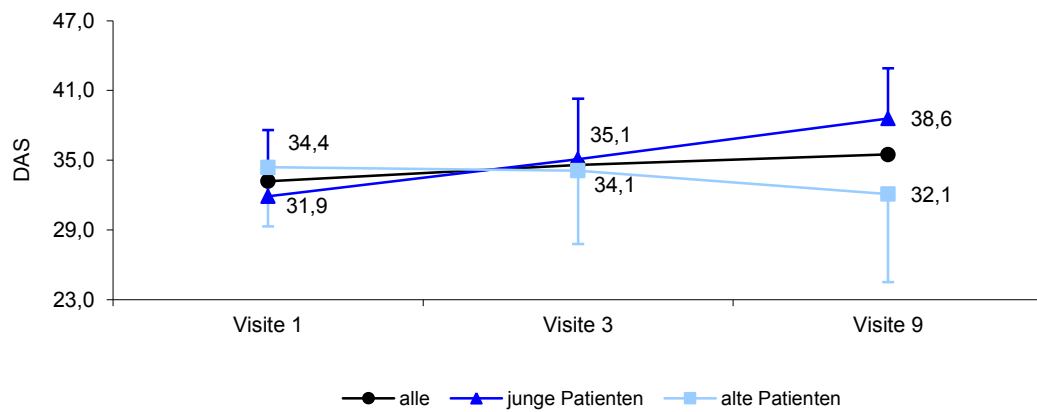


Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichung der DAS im Studienverlauf nach Alter getrennt

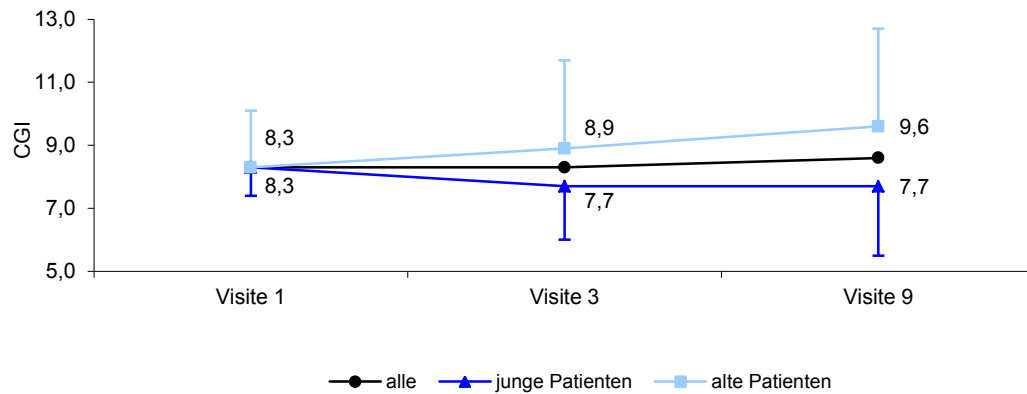


Abbildung 23: Mittelwerte und Standardabweichung der CGI im Studienverlauf nach Alter getrennt

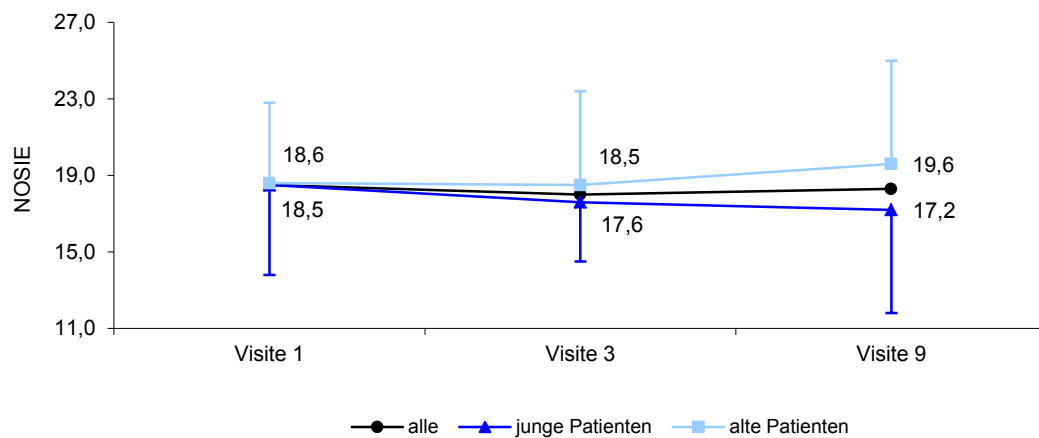


Abbildung 24: Mittelwerte und Standardabweichung der NOSIE im Studienverlauf nach Alter getrennt

Tabelle 20 zeigt die Statistik zu den Merkmalen Dosis, Spiegel und den vier klinischen Bewertungsskalen der Verumgruppen allein im Studienverlauf.

Tabelle 20: statistische Merkmale im Studienverlauf: Verumgruppe nach Alter getrennt

		Jüngere Patienten Verumgruppe			Ältere Patienten Verumgruppe		
		Visite 1	Visite 3	Visite 9	Visite 1	Visite 3	Visite 9
Dosis [mg]	N	10	10	10	9	9	9
	MW ± SD	11,0±5,3	12,4±6,4	12,1±6,7	11,2±6,1	11,1±6,0	11,9±6,1
Spiegel ng/ml]	N	10	9	10	7	6	7
	MW ± SD	4,8±4,6	5,1±3,8	4,5±3,3	3,6±2,5	2,9±1,4	2,4±1,0
MOAS	N	10	10	10	9	9	9
	MW ± SD	12,5±10,0	5,4±5,6	3,8±5,7	11,2±6,6	10,0±7,4	13,0±8,2
DAS	N	10	10	10	9	9	9
	MW ± SD	32,4±7,0	36,1±5,4	38,6±4,3	33,0±6,2	34,8±5,2	32,1±7,6
CGI	N	10	10	10	9	9	9
	MW ± SD	8,4±0,8	7,5±1,6	7,7±2,2	8,7±1,9	8,3±2,9	9,6±3,1
NOSIE	N	10	10	10	9	9	9
	MW ± SD	18,0±5,7	17,2±3,5	17,2±5,4	19,7±3,6	19,2±4,0	19,6±5,4

7 Diskussion

7.1 Bedeutung und Ziel der Arbeit

Trotz häufiger Psychopharmaka-Verschreibungen bei geistig Behinderten (BAUMEISTER ET AL. 1993; KIERNAN ET AL. 1995; HÄßLER 1998) gibt es gerade in dieser Population wenige Studien, die die Effektivität der medikamentösen Behandlung auf aggressives Verhalten und die Zusammenhänge zwischen Dosis und Wirkung untersuchen (BAUMEISTER ET AL. 1993; DEB ET AL. 2007). In der Literatur wird vielfach die Durchführung solcher Studien gefordert (SANTOSH UND BAIRD 1999; MATSON ET AL. 2000; HIEMKE 2008a). Bei der Behandlung von Aggressionen zählt Zuclopenthixol zu den am häufigsten verordneten Medikamenten und gilt unter den klassischen Antipsychotika als eines der am besten wirksamen (KARSTEN ET AL. 1981; HÄßLER 1998; SANTOSH UND BAIRD 1999).

In dieser Arbeit wurden Daten betrachtet, die während einer placebokontrollierten Studie aus den Jahren 2002 bis 2004 zur Effektivität von Zuclopenthixol gegenüber Placebo erhoben wurden (HÄßLER ET AL. 2007; HÄßLER ET AL. 2008). Die verabreichten Dosierungen, die Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und die Wirkung wurden auf Zusammenhänge überprüft und die Veränderungen im Studienverlauf beurteilt. Es wurde der Frage nach Alters- und Geschlechtsunterschieden nachgegangen.

7.2 Korrelationen

7.2.1 Methodenkritik

Durch das randomisierte, doppelblinde Design der Studie erhielt die Hälfte des Kollektivs ab der dritten Visite eine Placebomedikation. Diese Patienten konnten ab diesem Zeitpunkt nicht mehr in die Auswertung einbezogen werden. Deshalb verringerte sich die Patientenanzahl im Studienverlauf erheblich. Eine auf das Ziel dieser Arbeit speziell zugeschnittene Studie mit Verumpatienten allein hätte einen wesentlich höheren Datengewinn gehabt. Die geringe Datenmenge erschwerte es, statistisch gesicherte Aussagen zu machen. Dies ist bei pharmakologischen Studien ein bekanntes Problem: Die Rekrutierung der Patienten ist besonders für speziellen Populationen schwierig. Zusätzlich muss man häufig eine schlechtere Kooperation und mehr Studienabbrüchen beobachten als beispielsweise in nicht intelligenzgeminderten Patientengruppen (KJØLBYE ET AL. 1994; TYRER ET AL. 2008; OLIVER-AFRICANO ET AL. 2010).

Die Patienten entstammten zehn Prüfbzentren. Eine unterschiedliche Beurteilung der Medikamentenwirkung durch verschiedene Prüfbärzte lässt sich nicht ausschließen, die sogenannte interrater-reliability (Urteiler-Übereinstimmung) wurde nicht überprüft (MATSON ET AL. 2000). Diese Einflüsse ließen sich durch eine uni-zentrisch angelegte Studie mit wenigen Prüfbärzten weitgehend vermeiden.

Nach pharmakologischem Aspekt untersuchte Daten müssen besondere Anforderungen erfüllen (siehe auch Kapitel 2.1.2, Methoden zur Konzentrationsbestimmung). Die Abnahmezeitpunkte im Tagesminimalspiegel waren im Studienprotokoll vorgegeben und wurden weitgehend eingehalten. Die Dosis war allerdings flexibel. Somit war zur Probenentnahme nicht immer das aktuelle pharmakokinetische Fließgleichgewicht (Steady State) erreicht. Andere Studien halten festgelegte Intervalle zwischen Dosisänderung und Konzentrationsbestimmung ein (GEX-FABRY ET AL. 1997) und/oder verwenden konstante Dosierungen oder festgelegte Dosis-Stufen. Häufige Dosisveränderungen werden so weit wie möglich vermieden um die Auswertung zu erleichtern (ASBERG ET AL. 1970; SMITH ET AL. 1982; JØRGENSEN ET AL. 1985; SZUKALSKI ET AL. 1986; VOLAVKA ET AL. 1990; VAN PUTTEN ET AL. 1992; PALAO ET AL. 1994; LINNET UND WIBORG 1996).

Zur Konzentrationsbestimmung der Zuclopenthixol-Plasmaspiegel wurde die Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektroskopie (GC/MS) verwendet. Diese Methode wird zur Messung von Zuclopenthixol und anderen Antipsychotika neben der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) verwendet und gilt als sehr genau. In Zuclopenthixol-Studien war allerdings häufiger die HPLC-Methode zu finden (KJØLBYE ET AL. 1994; ANGELO UND PETERSEN 2001; JAANSON ET AL. 2002; GUNNAR ET AL. 2004; SACHSE ET AL. 2006; VARDAKOU ET AL. 2010; DAVIES ET AL. 2010).

Die Erstellung der Datentabellen für diese Arbeit erfolgte anhand der Excel-Tabellen der zugrunde liegenden Studie. Bei der Erstellung der Tabelle für diese Auswertung blieben vereinzelt Angaben unklar: Beispielsweise war die Dosis nur bis einen Tag vor der jeweiligen Visite angegeben. Es wurde versucht, diese Werte so gut wie möglich zu rekonstruieren, was größtenteils gelungen sein dürfte. Dennoch ist bei der geringen Datenmenge eine Beeinflussung der Ergebnisse nicht ganz auszuschließen. Die Auswertung erfolgte retrospektiv, was die Untersuchung in manchen Punkten erschwerte. Die Studie war nicht primär zur pharmakologischen Betrachtung angelegt worden.

Neben der Gesamtauswertung der Daten wurde eine Untersuchung nach Geschlecht und nach Alter getrennt durchgeführt. Dies sind in der Literatur häufig vorgenommene Analysen. Die Teilung am Altersmedian, wie in dieser Arbeit, ist eine gängige Methode, um zwei Altersgruppen zu bilden.

7.2.2 Hypothesen

1. Zwischen der Höhe der Zuclopenthixol-Dosierung und dem Zuclopenthixol-Plasmaspiegel besteht eine signifikante Korrelation. Je höher die verabreichte Dosis, desto höher ist der resultierende Plasmaspiegel.

Zunächst wurden die Korrelationen zwischen verabreichter Zuclopenthixol-Dosis und dem korrespondierenden Plasmaspiegel zu jedem Zeitpunkt einzeln untersucht, um Veränderungen im Verlauf abzubilden.

Die Untersuchungen zeigten schwache, jedoch signifikante Korrelationen zu den Visiten 1 und 3 ($r = 0,54^{***}$ bzw. $r = 0,40^*$), und keine Korrelation zu Visite 9. Die positiven Werte bedeuten, dass steigende Dosen mit steigendem Plasmaspiegel einhergehen. Der berechnete Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und der Dosis ist zu schwach und zu Visite 9 sogar fehlend, als dass die Hypothese eindeutig bestätigt werden könnte.

Die Studienlage zu Korrelationen zwischen verabreichter Medikamenten-Dosis und dem resultierenden Spiegel ist widersprüchlich. Die meisten Studien mit Zuclopenthixol stammen aus der Schizophrenie-Therapie. Einige Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Dosis und Spiegel nachweisen, wobei größtenteils Depot-Präparate (i.v.) verwendet wurden (JØRGENSEN ET AL. 1985; KJØLBYE ET AL. 1994; SOLGAARD ET AL. 1994). Anders als bei oraler Gabe wird hierbei die Aufnahme im Darm und die erste Metabolisierung in Leber und Darm umgangen (First-Pass-Effekt). Durch den First-Pass-Effekt können die resultierenden Spiegel verändert werden (siehe unten). In zwei frühen Studien von Aaes-Jørgensen aus den Jahren 1981 und 1983 wurden jedoch auch Korrelationen zwischen Dosis und Spiegel bei oraler Gabe nachgewiesen. Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren keinen Zusammenhang herstellen bzw. sahen bei gleicher Dosis unterschiedliche Spiegel (LINNET UND WIBORG 1996; JERLING ET AL. 1996). Ebenso wurden auch in der i.v.-Therapie mit Zuclopenthixol-Decanoat von Szukalski et al. (1986) große interindividuelle Schwankungen des Plasmaspiegels bei fixer Dosis festgestellt.

Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit denen von Nygaard et al. (1994), die eine vergleichbare Stärke der Korrelation ($r < 0,5$) bei der oralen Gabe von Zuclo-

penthixol bei aggressiven, dementen Patienten feststellten. Wie in dieser Arbeit fanden Dosisänderungen während der Studie statt. Das kann wegen eines vereinzelt noch nicht erreichten Steady-State einer der Gründe für die schwachen Korrelationen sein (siehe auch 7.2.1 Methodenkritik).

Die Berechnung von Korrelationen nach der Methode von Spearman kann nur auf eine lineare Korrelation überprüfen. Ob ein anderer Zusammenhang vorliegt, wird am besten anhand von Punktdiagrammen abgeschätzt. Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Punktdiagramme der Visiten 1 und 3. Anhand der Abbildungen lässt sich jedoch auch kein klarer kurvenförmiger oder ein anderer Zusammenhang vermuten.

Es ist davon auszugehen, dass es einen Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmaspiegel gibt. Dieser ist jedoch von sehr vielen Faktoren abhängig. Deshalb zeigt sich in den Berechnungen nur eine schwache oder gar keine Korrelation. Die Ergebnisse werden unter anderem durch die betrachtete Population und die jeweilige Untersuchungsmethodik beeinflusst.

Im Folgenden werden die möglichen Ursachen für Plasmaspiegelunterschiede bei gleicher Dosis anhand der aktuellen Literatur diskutiert.

Eine schlechte Compliance und falsche Medikamenteneinnahme können mögliche Zusammenhänge verfälschen. In dieser Studie wurde die Einnahme der Tabletten vom Pflegepersonal überwacht. Alle Tabletten-Schachteln mussten nach der Einnahme abgegeben werden. Trotzdem wurde keine hundertprozentige Compliance erreicht, was ein Grund für die wenig eindeutigen Ergebnisse sein kann. Es ist bekannt, dass die Compliance bei Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, eher schlecht ist. Zusätzlich ist die Intelligenzminderung der Patientengruppe zu bedenken. In einer Übersichtsarbeit von Cramer und Rosenheck (1998) wurden Studien der Jahre 1975 bis 1996 ausgewertet. Patienten mit einer Antipsychotika-Therapie nahmen durchschnittlich 58% (zwischen 24 und 90%) der Medikamente ein. Das ist ein deutlich schlechteres Ergebnis als bei ausschließlich körperlich erkrankten Patienten. Allerdings sahen die Autoren auch in der Methodik, die Compliance zu bestimmen, eine Ursache für die starken Unterschiede. In einer Untersuchung von Tyrer et al. (2008) bei geistig behinderten, aggressiven Erwachsenen wurde eine über 80-prozentige Compliance bei 93% der Patienten erreicht. Das Setting ist diesem sehr ähnlich und die Compliance könnte vergleichbar gut gewesen sein.

Die Verteilung im Körper kann bezogen auf das Gewicht oder den BMI unterschiedlich sein. Um diesen Einfluss auszuschließen, können gewichtskorrigierte Dosierungen und Plasmaspiegel gebildet werden, wie in manchen Studien geschehen (AICHHORN ET AL. 2005; AICHHORN ET AL. 2007; JAANSON ET AL. 2002). In den hier untersuchten Gruppen (weibliche/männliche, junge/alte Patienten) wurde kein signifikanter Gewichtsunterschied und keine Abhängigkeiten zwischen BMI und Alter beziehungsweise zwischen BMI und Geschlecht gefunden. Da das Patientenkollektiv also homogen erschien, wurden keine gewichtskorrigierten Werte gebildet. Trotzdem kann das Gewicht die Höhe der Plasmaspiegel beeinflusst haben. Siehe dazu auch Kapitel 6.3 (Zeitliche Verläufe).

Die Bioverfügbarkeit eines Stoffes kann schon während der Absorption im Darm große interindividuelle Unterschiede zeigen. Zuclopenthixol wird möglicherweise durch Veränderungen der Darmschleimhaut, durch die Aktivität von Transportenzymen und durch die Diät unterschiedlich resorbiert. Nach einer Untersuchung von Aaes-Jørgensen et al. (1987) wurden allerdings weder die maximale Serumkonzentration, noch die HWZ durch Nahrungsaufnahme beeinflusst. Allein die „area-under-the-curve“-Werte änderten sich, aber vermutlich nicht in klinisch relevanter Höhe. Laut der „CIATYL-Z Dokumentation“ von Bayer® (1998) reduzieren Kaffee und Tee die intestinale Resorption von Zuclopenthixol. Andere Empfehlungen oder Untersuchungen zu verschiedenen Nahrungsmitteln und veränderter Absorption von Zuclopenthixol konnten nicht gefunden werden. Weitere Studien sind nötig, um dies zu überprüfen. Nur dann können zukünftig einheitliche Untersuchungs- und optimale Therapiebedingungen eingehalten werden.

Von den bisher diskutierten Faktoren mag die genetische Variabilität der metabolisierenden Enzyme den wichtigsten Einfluss auf variierende Plasmaspiegel haben. Die meisten Antipsychotika, einschließlich Zuclopenthixol, werden über die Cytochrom-P450-Enzym-Klasse metabolisiert (OTANI UND AOSHIMA 2000; DAHL 2002). Diese Enzyme steuern die Bioverfügbarkeit des Medikaments und dessen Clearance. Zuclopenthixol wird vorwiegend über den Typ CYP2D6 und vermutlich auch über CYP3A4 verstoffwechselt (DAHL ET AL. 1991; JERLING ET AL. 1996; JAANSON ET AL. 2002; DAVIES ET AL. 2010). CYP2D6 ist eines der am besten untersuchten Enzyme dieser Klasse. Es ist bekannt, dass in der europäischen Bevölkerung zwischen 5% und 10% der Menschen eine verminderte Enzymaktivität besitzen, weshalb sie als „poor metabolizer“ (PM) bezeichnet werden. Der größere Teil gilt als „extensive metabolizer“ (EM), bei denen eine durchschnittliche Enzymfunktion nachgewiesen werden kann. Wenige Prozent mit erhöhter Enzymfunktion

werden als „ultrarapid metabolizer“ (UM) bezeichnet (TUCKER ET AL. 1977; GAEDIGK ET AL. 1991; SACHSE ET AL. 1997; TAMMINGA ET AL. 1999). Für CYP2D6 wurde auch je nach ethnischer Herkunft eine unterschiedlich starke Enzymfunktion gefunden (BRADFORD 2002; MAN ET AL. 2010). Die hier untersuchten Patienten gehörten alle ausschließlich der weißen Bevölkerung Europas an, womit letzteres in dieser Studie keinen Einflussfaktor darstellt.

Mehrere Autoren fanden deutlich höhere (dosiskorrigierte) Plasmaspiegel (Konzentrations-Dosis-Koeffizient) nach Zuclopenthixol-Einnahme bei PM im Vergleich zu EM (LINNET UND WIBORG 1996). Diese Unterschiede wurden bei Jerling et al. (1996) und Jaanson et al. (2002) nur zwischen PM und homozygoten EM gefunden, nicht zwischen PM und heterozygoten EM. Dahl (2002) konnte eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit bei PM nachweisen.

Neben dieser Variabilität des Konzentrations-Dosis-Koeffizienten je nach Genotyp findet sich in der Literatur jedoch ebenso eine Variabilität innerhalb eines Genotyps (JAANSON ET AL. 2002). Bei Linnet (1997) waren es zum Teil sogar zehnfache Unterschiede. Beachtet werden muss, dass in manchen Studien Zuclopenthixol per os (DAHL ET AL. 1991; JERLING ET AL. 1996; LINNET UND WIBORG 1996) und in anderen Zuclopenthixol-Decanoat intravenös verordnet wurde (JAANSON ET AL. 2002; DAVIES ET AL. 2010). Für beide Verabreichungsarten konnten sowohl genetische Unterschiede als auch eine vom Metabolizer-Typ unabhängige Variabilität gefunden werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Genetik allein die Plasmaspiegelunterschiede nicht vollständig erklärt, auch wenn sie eine bedeutende Rolle spielt.

In dieser Arbeit sind die Patienten nicht hinsichtlich des Cytochrom-P450-Metabolismus untersucht worden. Wenn man davon ausgeht, dass die Enzymvariabilität der übrigen europäischen Bevölkerung entspricht, sind hierdurch große Plasmaspiegelschwankungen unabhängig von der Dosis möglich. Dies resultiert in einer geringen Dosis-Spiegel-Korrelation. Ohne Untersuchung der Enzymaktivität sind dies allein Vermutungen. Um genauere Aussagen über den Zusammenhang von Dosis und Spiegel und den Einfluss des Enzym-Metabolismus machen zu können, sind weitere Studien mit genetischer Untersuchung der Patienten nötig.

Die Cytochrome-P450-Aktivität kann außer durch die Genetik auch durch gleichzeitig verordnete Medikamente beeinflusst werden. Es gibt sehr viele Pharmaka, die die Enzymaktivität steigern oder hemmen oder ebenfalls über

CYP2D6 oder CYP3A4 metabolisiert werden (DAVIES ET AL. 2010). Um Interaktionen gering zu halten, sollten während dieser Studie möglichst keine weiteren Medikamente außer Antiepileptika, Lithium, Carbamazepin und kurzzeitig Lorazepam genommen werden. Die Einnahme wurde genau dokumentiert (siehe Tabelle 10). Gerade in dieser Population werden häufig viele Pharmaka verabreicht, der Verzicht auf jegliche Zusatzmedikation ist schwierig. In einigen Fällen wurden während dieser Untersuchung Carbamazepin (CYP3A4-Induktor), Haloperidol (Inhibitor und Substrat von CYP3A4 und CYP2D6) oder Risperidon (Inhibitor und Substrat von CYP2D6 und CYP3A4) verordnet. Carbamazepin als bekannter Induktor reduzierte in einer Untersuchung von Gex-Fabry et al. (1997) die Spiegel von Clopenthixol (Gemisch aus cis- und trans-Isomer) um das Zweifache. Möglicherweise lässt sich diese Induktion auch für Zuclopenthixol (= cis-Clopenthixol) nachweisen. Dies kann zu Veränderungen der Ergebnisse beigetragen haben. Daneben kann es auch über andere Wege zu Interaktionen und Plasmaspiegelveränderungen von Zuclopenthixol gekommen sein, wie z. B. über veränderte Metabolisation, Konkurrenz am Wirkungsort. Dies soll hier jedoch nicht im Einzelnen analysiert werden.

Auch andere Stoffe (z.B. Nikotin) können die Enzymaktivität verändern. Jørgensen et al. (1985) und Jaanson et al. (2002) untersuchten die Wirkung von Rauchen auf den Zuclopenthixol-Spiegel, konnten jedoch keinen Effekt feststellen. Auch in einer Studie von Ohara et al. (2003) wurde der Einfluss von Nikotin auf das Enzym CYP2D6 betrachtet. Es konnten keine generellen Unterschiede im Konzentrations-Dosis-Quotienten festgestellt werden, nur abhängig vom Genotyp der Patienten. Ob Rauchen die Höhe des Plasmaspiegels beeinflusst hat, konnte nicht untersucht werden, da ein Nikotinabusus nicht dokumentiert worden war. Nach derzeitigem Stand der Literatur ist eine Veränderung der Ergebnisse durch Nikotin jedoch nicht anzunehmen.

Neben der Veränderung von Aufnahme und Verstoffwechslung kann der Plasmaspiegel auch durch die Eliminationsgeschwindigkeit des Pharmakons erheblich verändert werden. Durch die hepatische Metabolisation und die renale Ausscheidung von Zuclopenthixol spielen die Leber- und die Nierenfunktion eine Rolle: Bei herabgesetzter Leistung, beispielsweise durch Krankheit oder Alter, werden die Spiegel erhöht sein. Auch diese Faktoren müssen bei der Auswertung pharmakologischer Daten betrachtet werden. Dies kann z. B. durch die Kontrolle der Transaminasen und γ -GT für die Leberfunktion und von Kreatinin und Harnstoff für die Nierenfunktion geschehen. Diese Parameter wurden in der vorliegenden Aus-

wertung nicht in Zusammenhang zum Plasmaspiegel gesetzt. Sie lagen bei einzelnen Patienten etwas oberhalb des Normwertes, was auch zu den Plasmaspiegelschwankungen beigetragen haben könnte.

Zu Visite 9 konnte keine Korrelation zwischen der Dosis und dem Plasmaspiegel nachgewiesen werden. Die oben diskutierten Ursachen für die schwachen Zusammenhänge könnten in der letzten Visite verstärkt aufgetreten sein. Damit lässt sich eventuell der Unterschied zu den Berechnungen der Visiten 1 und 3 begründen. Erwähnt werden sollen folgende Gründe: Eine schlechtere Compliance am Ende der Studie, mehr Patienten mit Komedikation (78,9% im Gegensatz zu 76,9%, siehe Tabelle 10), eine geringere Gruppengröße zu Visite 9 (Verringerung der Signifikanz und der Korrelationsstärke).

Der Plasmaspiegel wird also nicht allein von der Dosis, sondern ebenso von einer Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst. In den anfangs genannten Studien, in denen eine Korrelation zwischen Dosis und Spiegel nachgewiesen werden konnte, waren die Populationen möglicherweise sehr homogen und die Studien methodisch einwandfrei. Wenn Faktoren wie beispielsweise Gewicht, Rauchverhalten, Zusatzmedikationen, CYP450-Metaboliser-Status und Organfunktion bei den Patienten einer Studie weitgehend einheitlich sind und unverändert bleiben, werden vermutlich stärkere Korrelationen erreicht als die hier berechneten. Es ist aber gerade bei Patientenstudien nicht immer möglich, alle Bedingungen einzuhalten und zu kontrollieren. Meist bestehen bereits Schwierigkeiten, genug Patienten zu rekrutieren und in die Studie einzuschließen. Daher müssen Kompromisse im Studiendesign eingegangen werden. Wie oben beschrieben, bestand zusätzlich das Problem, dass die Studie primär dazu angelegt war, die Wirkung von Zuclopenthixol gegenüber Placebo nachzuweisen. Dies erklärt den Studienaufbau und die Lücken in der Erfassung von Parametern, die für eine TDM-Studie wichtig sind (u.a. Rauchverhalten, Genetik).

Es gibt Hinweise auf eine bestehende Korrelation zwischen der Zuclopenthixol-Dosis und dem Plasmaspiegel, die anhand dieser Daten aber nicht klar nachgewiesen werden konnte. Dazu sind weitere Studien nötig, wobei die oben diskutierten Einflussfaktoren als gute Anhaltspunkte für das Festlegen einer Methodik dienen könnten.

2. Zwischen dem Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und der klinischen Wirkung (gemessen durch MOAS, DAS, CGI, NOSIE) besteht eine signifikante Korrelation.

Als Grundlage für die durchgeführten Untersuchungen dient das Therapeutische Drug Monitoring (TDM). Das TDM befasst sich mit der Plasmaspiegelkonzentration eines Medikaments, der Konzentration am Wirkungsort und dem klinischen Effekt. Ein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration eines Medikaments und der Konzentration im Gehirn (Wirkungsort der Psychopharmaka) konnte in vielen Studien nachgewiesen werden. Da von einem Zusammenhang zwischen der Konzentration am Wirkungsort und dem klinischen Effekt ausgegangen wird, lässt sich daraus schlussfolgern, dass es ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und der klinischen Wirkung gibt (GLOTZBACH UND PRESKORN 1982; ARAVAGIRI ET AL. 1999; HIEMKE ET AL. 2004; BRANDT ET AL. 2008). Diese Hypothese soll anhand der Studiendaten für Zuclopenthixol überprüft werden.

Zur Messung der Wirkung wurden in dieser Untersuchung vier anerkannte Scores herangezogen: MOAS, DAS, CGI und NOSIE. MOAS und DAS (Komplex VII) messen den Aggressivitätsgrad der Patienten. Die MOAS ist schon lange in klinischem Gebrauch in ähnlichen Studien (YUDOFISKY ET AL. 1986; KAY ET AL. 1988; TYRER ET AL. 2008). Sowohl MOAS als auch DAS (HOLMES ET AL. 1982) werden in den S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (2007) als Diagnostikum bei aggressivem Verhalten empfohlen. Von der NOSIE wurde nur der Subscore „Reizbarkeit“ verwendet, um die aggressive Komponente zu beurteilen. Auch dieser Score ist validiert und wird in anderen Untersuchungen eingesetzt (HONIGFELD ET AL. 1966; IZMETH ET AL. 1988; MARGARI ET AL. 2005). Die CGI-Skala dient dazu, die Stärke der klinischen Veränderung zu messen, ist aber nicht spezifisch für Aggressivität. Sie erfasst die allgemeine klinische Veränderung (GUY 1976) und wird in ähnlichen Studien oft neben den krankheitsspezifischen Scores als zusätzliche Skala verwendet (MANN ET AL. 1985; JØRGENSEN ET AL. 1985; SZUKALSKI ET AL. 1986; BHATTACHARYYA ET AL. 1987; IZMETH ET AL. 1988).

Bei der Berechnung der Korrelationen zwischen dem Spiegel und den vier Scores wurde nur zu zwei einzelnen Zeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang gefunden. Dieser lag zwischen dem Plasmaspiegel und der MOAS vor (zum Zeitpunkt 1: $r = -0,45^{**}$) und zwischen Spiegel und DAS (zum Zeitpunkt 9: $r = 0,50^{*}$). Je höher die Plasmaspiegel, desto besser waren die MOAS- bzw. die DAS-Werte. Al-

lerdings sind die Korrelationen als schwach zu bezeichnen und werden nicht durch die anderen zehn berechneten Werte (insgesamt drei je klinischem Score) bestätigt. Das Spiegel-MOAS-Diagramm in Abbildung 9 lässt auf keinen engen Zusammenhang schließen. Man erkennt, dass die meisten Patienten zu Visite 1 in einem Spiegelbereich von 1,0 bis 10,0ng/ml liegen, wobei die zugehörigen MOAS-Werte sehr variieren.

Die oben genannte These kann aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse und schwachen Korrelationen nicht bestätigt werden. Es konnte kein klarer Zusammenhang zwischen dem absoluten Plasmaspiegel und den absoluten Scorewerten nachgewiesen werden.

Bei der Literaturrecherche fällt auf, dass es zu dieser Fragestellung nur wenige veröffentlichte Studien gibt. Andere Autoren konnten ebenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und der klinischen Wirkung finden. Im Gegensatz zu dieser Untersuchung wurden sowohl die Absolutwerte als auch die Minimum- und Maximum-Plasmakonzentrationen mit der absoluten bzw. prozentualen Scoreänderung korreliert. Die Studien sind mit Zuclopenthixol durchgeführt worden, allerdings bei anderen Indikationen. Szukalski et al. (1986) und Kjølbye et al. (1994) untersuchten schizophrene und Nygaard et al. (1994) demente Patienten. Dies erlaubt den Vergleich deshalb nur bedingt. Untersuchungen zu diesem Zusammenhang bei intelligenzgeminderten Patienten in Behandlung mit Zuclopenthixol liegen nicht vor.

Mehr Studien zum Spiegel-Wirkungs-Zusammenhang gibt es für Haloperidol, ein hochpotentes Antipsychotikum aus der Gruppe der Butyrophenone. Es wird ebenso wie Zuclopenthixol bei Schizophrenie und akuten Erregungszuständen verabreicht (nicht jedoch speziell bei Aggressivität). Es gilt als eines der am besten untersuchten Antipsychotika hinsichtlich der Spiegel-Wirkungs-Beziehung, meist zur Indikation Schizophrenie. Auch hier werden in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse beschrieben: Es gibt Autoren, die bei schizophrenen Patienten einen kurvenförmigen Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel von Haloperidol und der klinischen Antwort feststellen konnten. In diesen Studien wurde eine fixe Dosis verwendet und jeweils ein ähnlicher therapeutischer Bereich ermittelt (5-20ng/ml bzw. 5,5-14,4ng/ml) (VAN PUTTEN ET AL. 1992; PALAO ET AL. 1994). Auch in einer Analyse von Smith et al. (1982) mit ähnlichem Design konnte ein Zusammenhang ausgemacht werden, der jedoch nicht signifikant war. Im Gegensatz dazu konnten Volavka et al. (1990) bei ebenfalls konstanter Dosis diese Resultate nicht bestätigen. In Reviews wird häufig das Studiendesign für eine mangelnde

Spiegel-Wirkungs-Beziehung verantwortlich gemacht. Man geht davon aus, dass in gut geplanten Studien ein Zusammenhang nachgewiesen werden kann (BALDESSARINI ET AL. 1988; ULRICH ET AL. 1998).

Für Zuclopenthixol liegen nicht genug Untersuchungen vor, um solche Schlüsse zu ziehen. Es muss diskutiert werden, wie sich dieser Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Wirkung darstellt, falls er überhaupt existiert.

Sowohl die Plasmaspiegel als auch die gemessene klinische Wirkung sind abhängig von vielen Faktoren, wie teilweise bereits diskutiert. Weitere Punkte werden im Folgenden näher erläutert.

Ein flexibles Dosisschema wie in dieser Arbeit kann zu Verfälschungen der Interpretation von Spiegel-Wirkungs-Beziehungen führen. Bei einer häufigen Dosisänderung entsteht das Problem, dass der Steady State bei der Konzentrationsbestimmung zum Teil noch nicht erreicht ist (siehe oben). Zum anderen werden Non-Responder bei fast jedem Spiegel eine schlechte klinische Wirkung zeigen und deshalb womöglich eine höhere Dosis erhalten. Bei den Respondern oder Placebo-Respondern wird aufgrund der guten Wirkung die Dosis eher verringert. Dies kann zu falschen Schlussfolgerungen führen (JAVAID 1994; BAUMANN ET AL. 2004). Von den Autoren Jørgensen et al. (1985) wurde diese These ebenfalls unterstützt. Sie äußerten die Vermutung, dass die Patienten mit der schlechteren Wirkung auf Zuclopenthixol-Decanoat höher dosiert wurden, und deshalb die höheren Plasmaspiegel mit einer schlechteren Wirkung und mehr Nebenwirkungen korrelierten. Man müsste eine fixe festgelegte Dosis verwenden, was jedoch ethisch problematisch sein kann. Bei so einem Studiendesign bestünde beispielsweise nicht die Möglichkeit, durch eine höhere Dosis eine bessere Medikamentenwirkung für den Patienten zu erreichen. Dies ist in Studien an Patienten schwierig zu vertreten (KJØLBYE ET AL. 1994).

Ein weiterer Grund für eine fehlende Korrelation kann eine Gewöhnung und Wirkungsverminderung des verabreichten Medikamentes sein. Das kann durch Enzyminduktion, die den Spiegel selbst verändert, durch eine Veränderung der Rezeptordichte am Wirkungsort oder durch eine verminderte Ansprechbarkeit der Rezeptoren ausgelöst werden. Santos et al. (1989) verglichen die Plasmaspiegel von Haloperidol bei schizophrenen Patienten. Alle wurden mit einer konstanten jeweils wirksamen Dosis therapiert. Die Gruppe der chronisch schizophrenen Patienten mit längerer Therapiedauer hatte deutlich höhere Spiegel als die subchronisch Erkrankten mit kürzerem Einnahmezeitraum. Die Autoren vermuteten eine

Toleranzentwicklung und höhere benötigte Plasmaspiegel im mesolimbischen oder mesokortikalen, dopaminergen System bei jahrelanger Neuroleptikaeinnahme. Bei der vorliegenden Arbeit wurden die Plasmaspiegel zwar zum jeweils gleichen Zeitpunkt nach Studienbeginn ermittelt, allerdings waren manche Patienten schon vorher mit Zuclopenthixol therapiert worden. Deshalb war die Therapiedauer individuell unterschiedlich lang. Wenn diese Annahme stimmt, ließe sich keinem bestimmten Plasmaspiegel eine entsprechende Wirkstärke zuordnen. Eine Toleranzentwicklung auf Ebene der metabolisierenden Enzyme ist ebenso denkbar und würde die Korrelationsstärke zwischen Dosis und Spiegel verändern.

Denkbar ist auch, dass es einen Zusammenhang gibt, der sich nicht durch die Spearman-Korrelation darstellen lässt, auf die hier untersucht wurde. Möglich sind sigmoidale oder umgekehrt u-förmige Kurven (BALDESSARINI ET AL. 1988; SANTOS ET AL. 1989; JAVAID 1994). Bei einer u-förmigen Kurve stiege die Wirkung mit zunehmender Dosis bis zu einem Maximum an, oberhalb davon wäre die Wirkung abnehmend. Es könnte auch zu einer Zunahme der Toxizität durch übermäßige Wirkung oder durch den Einfluss auf andere Rezeptoren kommen. Solche nicht-linearen Korrelationen lassen sich nicht durch die Spearman-Formel berechnen.

Bei einigen Antipsychotika gibt es aktive Metabolite, die einen erheblichen Anteil an der Wirkung und/oder andere pharmakologische Eigenschaften haben. Bei Risperidon mit dem Metaboliten 9-Hydroxyrisperidon ist das gut untersucht (HEYKANTS ET AL. 1994; HENDSET ET AL. 2006). Zuclopenthixol entspricht dem pharmakologisch aktiven cis-Isomer aus dem cis-/trans-Isomerengemisch Clopenthixol. Mit Zuclopenthixol wird also alleinig der aktive Anteil verabreicht. Eine in-vivo-Umwandlung vom cis-Isomer in das nicht aktive trans-Isomer konnte nicht festgestellt werden (AAES-JØRGENSEN ET AL. 1981; AAES-JØRGENSEN ET AL. 1983). Über andere aktive Metabolite des cis-Isomers ist nichts bekannt. Ein unbemerktes Verfälschen der Ergebnisse durch aktive Metabolite und deren Wirkung ist damit unwahrscheinlich.

In dieser Studie war eines der Aufnahmekriterien die geistige Behinderung, wobei die Ausprägung unterschiedlich stark war: 5% der Patienten waren leichtgradig, 23% mittelgradig und 72% schwer geistig behindert. Auch diese Unterschiede der Intelligenz können möglicherweise eine veränderte Wirkung des Medikaments verursachen, wie auch von anderen Autoren vermutet (JANOWSKY ET AL. 2005).

Die Höhe des gemessenen Medikamentenspiegels ist sehr sensibel gegenüber Veränderungen, wie im vorigen Kapitel und hier diskutiert. Zusammengefasst

spielt eine Rolle: Die Messmethode, der Ort der Messung (Serum, Plasma, Blutzellen), der Zeitpunkt. Zusätzlich verabreichte Medikamente können sowohl den Plasmaspiegel verändern (siehe oben), als auch die Beurteilung der klinischen Veränderung erschweren, ja sogar die Wirkung des zu untersuchenden Medikaments verschleiern.

Weiterhin sind für die Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Medikamentenspiegel und Wirkung folgende Faktoren wichtig: die Patientenauswahl, Anzahl der Prüfarzte, die Höhe der angewendeten Dosis, Art der Wirkungsbeurteilung, eine unterschiedliche Erkrankungsdauer, der Intelligenzgrad. Alle diese Punkte sollten in pharmakologischen Studien beachtet und möglichst viele davon umgesetzt werden.

3. Zwischen der Höhe der Zuclopenthixol-Dosierung und der klinischen Wirkung (gemessen durch MOAS, DAS, CGI, NOSIE) besteht eine signifikante Korrelation.

Es zeigten sich einige signifikante Korrelationen, die allerdings nur schwach ausgeprägt waren (Korrelationskoeffizient $r < 0,5$). Auffällig war, dass die Korrelationen ausschließlich zu den Zeitpunkten der Visiten 1 und 3 auftraten, ebenso wie diejenigen zwischen Dosis und Spiegel bzw. Spiegel und Scores (siehe oben). Allerdings unterschied sich die Richtung des Zusammenhangs: Die wenigen signifikanten Ergebnisse beschrieben eine Verschlechterung des klinischen Zustandes bei höherer Dosis. Dies ist gegensätzlich zu den Ergebnissen der beobachteten Korrelation zwischen Dosis und Spiegel bzw. Spiegel und Scores. Bei Betrachtung des Punktdiagramms (Abbildung 10) würde man eher auf eine zufällige Verteilung schließen und nicht zwangsläufig eine negative Korrelation annehmen. Da die Korrelationen nur vereinzelt ermittelt werden konnten und zudem schwach waren, kann mit den vorhandenen Daten die Hypothese nicht bestätigt werden. Diese Schlussfolgerung lässt sich auch aus den Ergebnissen der ersten zwei Hypothesen ziehen: Wenn die Dosis mit dem Spiegel nur schwach zusammenhängt und der Spiegel keine Korrelation mit der klinischen Wirkung zeigt, wird die Dosis auch nicht direkt mit den Scorewerten zusammenhängen.

Die möglichen Ursachen für einen fehlenden Zusammenhang wurden in den vorangegangenen beiden Kapiteln bereits diskutiert.

Da das Patientenkollektiv insgesamt recht klein und die Datenmenge gering war, wurde zusätzlich zu den einzelnen Korrelationen eine Gesamtkorrelation aus sämtlichen vorhandenen Daten berechnet. Das führte allerdings dazu, dass die Patienten mit jeweils bis zu drei Datensätzen der unterschiedlichen Visiten in eine

Berechnung mit eingingen. In dieser Auswertung wurden die obigen Ergebnisse der einzeln berechneten Korrelationen bestätigt: Alle Korrelationen waren schwach ($r < 0,4$) und nur zwischen Dosis und Spiegel, zwischen Dosis und DAS und zwischen Dosis und CGI signifikant.

Aus den drei bisher erörterten Hypothesen können zusammenfassend folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Bei starker Variabilität der Plasmaspiegel unabhängig von der Dosierung stellt sich die Frage, ob es für eine höhere Effektivität der Therapie nicht sinnvoll wäre, eine standardmäßige Kontrolle der Plasmaspiegel von Zuclopenthixol durchzuführen. Dies ist bisher nicht allgemein üblich. Wenn man die Dosis-Plasmaspiegel-Beziehung allein betrachtet, würde man dieser Annahme zustimmen. Aufgrund des schwachen Zusammenhangs kann sich bei gleicher Dosishöhe die Konzentration am Wirkungsort erheblich unterscheiden und ist nicht vorhersehbar. Diese lässt sich gut durch Messung der Plasmaspiegel kontrollieren. Sehr niedrige oder zu hohe Spiegel könnten vermieden werden. Um im klinischen Alltag einen Nutzen von dieser Messung zu haben, muss allerdings der angestrebte Spiegelbereich bekannt sein. In Anbetracht der zweiten Hypothese scheint es keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und der klinischen Verbesserung zu geben. Es konnte kein therapeutischer Bereich ermittelt werden. Als therapeutischer Bereich wird diejenige Spiegelhöhe bezeichnet, in der ein Medikament die optimale Wirkung zeigt. Ohne einen bekannten Zielbereich ist es nicht sinnvoll, grundsätzlich ein TDM durchzuführen. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen kann dies also nicht empfohlen werden. Ausgenommen davon bleiben Plasmaspiegelbestimmungen für besondere Indikationen (siehe Kapitel 2.1.3 Indikationen des TDM).

In Übereinstimmung dazu wird in den AGNP-Leitlinien für die Durchführung von Plasmaspiegelmessungen bei Zuclopenthixol der Empfehlungsgrad 3 (möglicherweise nützlich) gegeben (BAUMANN ET AL. 2004). Für eine uneingeschränkte Empfehlung gibt es zu wenige Untersuchungen zum therapeutischen Bereich. Die einzige in den Leitlinien erwähnte Studie gibt einen Spiegelbereich von 2-6ng/ml (5-15nmol/l) für chronisch schizophrene Patienten an (KJØLBYE ET AL. 1994). Diese Empfehlung kann aufgrund der anderen Indikation nicht direkt auf die hier untersuchte Patientengruppe übertragen werden.

In der Literatur zur Zuclopenthixol-Therapie wurden mehrfach Hinweise dafür gefunden, dass niedrige Dosierungen eine ausreichende Wirkung zeigen. Höhere

Dosen bzw. Plasmaspiegel brächten keinen zusätzlichen Effekt, sondern mehr Nebenwirkungen (JØRGENSEN ET AL. 1985; BALDESSARINI ET AL. 1988; KJØLBYE ET AL. 1994; NYGAARD ET AL. 1994). Diese Studien sind bei schizophrenen, psychotischen bzw. älteren, dementen Patienten durchgeführt worden. Deshalb ist auch in diesem Fall die Dosishöhe schlecht vergleichbar. In einer anderen Schizophrenie-Studie mit Zuclopenthixol von Szukalski et al. (1986) zeigten diejenigen Patienten eine bessere Wirkung, bei denen der Plasmaspiegel im Therapieverlauf weniger schwankte. Dies war unabhängig von der Höhe der Dosis. Auch dieses Ergebnis spricht für die Verabreichung möglichst geringer Zuclopenthixol-Mengen. Die placebo-kontrollierte Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, kam ebenfalls mit niedrigen Dosierungen bis 20mg/d aus und konnte eine gute Wirkung nachweisen (HÄßLER ET AL. 2007).

Übereinstimmend mit den oben genannten Studien und dieser Auswertung kann vermutet werden, dass Responder bereits bei niedrigen Spiegeln reagieren und sich die Wirkung dann nicht weiter steigern lässt. Non-Responder reagieren wahrscheinlich auch bei hohen Dosierungen kaum. Dies würde eine schwache oder fehlende Korrelation bei der Auswertung erklären. Möglicherweise empfiehlt es sich, grundsätzlich niedrig zu dosieren und bei Non-Respondern die Therapie auf ein anderes Medikament umzustellen.

Bisher noch nicht diskutiert wurde eine mögliche Beeinflussung des Plasmaspiegels durch Alter und Geschlecht. Damit befassen sich die nächsten zwei Hypothesen.

4. Die Stärke der Korrelationen ist geschlechtsabhängig.

Die Gesamtpopulation wurde nach Geschlechtern geteilt und jeweils auf einen Zusammenhang zwischen Dosis, Spiegel und klinischer Wirkung untersucht. Wie die Untersuchung in der Gesamtpopulation nicht anders vermuten ließ, fanden sich auch hier nur vereinzelte und schwache Korrelationen. Die vorhandenen Korrelationen waren ebenso unsystematisch verteilt und folgten keinem nachvollziehbaren Muster. Zwischen Dosis und Spiegel zeigte sich bei beiden Geschlechtern ein positiver Zusammenhang, der nur bei den Männern signifikant war. Dies könnte an der insgesamt kleinen und bei den Frauen minimal niedrigeren Gruppengröße gelegen haben. Die Stärke des Zusammenhangs unterschied sich im weiblichen und männlichen Geschlecht nicht. Allein die unterschiedliche Anzahl der erhaltenen signifikanten Korrelationen ($r > 0,4$) war auffällig. Beim weiblichen Geschlecht war es eine einzige von den 27 berechneten Korrelationen (Plasmaspiegel-

gel - MOAS-Score), beim männlichen Geschlecht hingegen traten zu sieben Zeitpunkten signifikante Korrelationen auf. Bis auf eine Korrelation fanden sich diese Zusammenhänge zwischen der Dosis und den klinischen Scores.

Das häufigere Auftreten von Korrelationen beim männlichen Geschlecht soll diskutiert werden. Dies kann jedoch nur mit Einschränkungen geschehen: Wie in den Berechnungen für die Gesamtpopulation korrelierte eine erhöhte Dosis mit verschlechterten Scores. Dies steht im Widerspruch zu der gegenläufigen, nicht statistisch gesicherten Korrelation zwischen Spiegel und MOAS. Die Daten sind demzufolge nicht ganz schlüssig. Fraglich bleibt außerdem, warum diese Zusammenhänge zwischen Dosis und Scores signifikant und stark waren und nicht zwischen dem Plasmaspiegel und den Scores.

Eine stärkere Korrelation bedeutet, dass einer bestimmten Dosis häufiger ein vergleichbar hoher Spiegel/eine ähnliche Wirkung folgt, beziehungsweise einem bestimmten Spiegel eine ähnliche Wirkung. Das heißt, dass bei der Analyse unterschiedlicher Korrelationen nicht absolut höhere oder niedrigere Werte zwischen Männern und Frauen betrachtet werden (dazu siehe Kapitel 7.3 Zeitliche Verläufe), sondern nur unterschiedlich starke intra- und interindividuelle Schwankungen. Fast alle Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden von Antipsychotika befassen sich allerdings mit unterschiedlichen Absolutwerten. Zu ungleich starken Korrelationen finden sich kaum Studien in der Literatur. Deshalb und weil die existierenden Studien mit anderen Patientengruppen, anderen Medikamenten und Indikationen durchgeführt wurden, können nur begrenzt Vergleiche herangezogen werden. Speziell zu Zuclopenthixol bei geistig Behinderten mit Aggressivität sind keine Untersuchungen bekannt.

Ein schwächerer Zusammenhang zwischen Dosis und Spiegel beim weiblichen Geschlecht kann möglicherweise durch hormonelle Veränderungen bei der Frau entstehen. Es gibt Hinweise darauf, dass weibliche Sexualhormone das Enzym CYP3A4 inhibieren (LAINE ET AL. 2003), welches am Stoffwechsel von Zuclopenthixol beteiligt sein soll (DAVIES ET AL. 2010). Bei intra- und interindividuell schwankenden Sexualhormonspiegeln könnte sich das auf die Plasmaspiegel auswirken. Allerdings lässt sich dies aus dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht eindeutig schließen, denn es zeigten sich auch bei den Frauen Korrelationen zwischen Dosis und Spiegel in ähnlicher Höhe wie bei den Männern, nur wurden diese nicht signifikant.

Die stärkeren Zusammenhänge zwischen Dosis und Wirkung bei den Männern lassen ebenfalls auf eine größere Variabilität der (gemessenen) Wirkung beim weiblichen Geschlecht schließen. Eine Vermutung ist, dass sich die Beurteilung des klinischen Status bei Frauen und bei Männern unterscheidet. Als klinische Verbesserung galt in dieser Untersuchung vor allem eine Verminderung der Aggressivität anhand von MOAS und DAS. Männer zeigen im Allgemeinen eher körperlich- und fremdaggressives Verhalten als Frauen. Dieses Verhalten wird vom Personal möglicherweise einheitlicher eingestuft als das verbal- und autoaggressive Verhalten von Frauen. Dies könnte so zu einer vermeintlich stärkeren Variabilität der Wirkung führen. Unklar bleibt allerdings, warum eine höhere Dosis eher mit einer Verschlechterung der Wirkung zusammenhängt.

Die Ergebnisse dieser Auswertung waren relativ uneinheitlich und nicht eindeutig, sodass nicht abschließend geklärt werden kann, ob es bei den Geschlechtern unterschiedlich starke Zusammenhänge gibt. Somit kann diese Hypothese nicht bestätigt werden, auch wenn Hinweise auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden wurden. Es wären weitere Studien mit einem größeren Kollektiv nötig, um die oben geäußerten Vermutungen zu verifizieren oder zu widerlegen. Wie bereits in den vorigen Kapiteln erörtert, gibt es in pharmakologischen Studien sehr viele Einflussfaktoren, die die Höhe der Werte und die Stärke eines Zusammenhangs beeinflussen.

5. Die Stärke der Korrelationen ist altersabhängig.

Die Gesamtpopulation wurde in zwei Altersgruppen am Median (37 Jahre) unterteilt. Für diese Gruppen wurde der Zusammenhang zwischen Dosis, Spiegel und klinischer Wirkung getrennt untersucht.

Es zeigten sich schwache Korrelationen zu vereinzelten Zeitpunkten wie in den vorigen Untersuchungen: Die Dosis und der Spiegel schienen in der jüngeren Gruppe besser zu korrelieren, der Spiegel mit der MOAS stärker bei den älteren Patienten. Die Dosis korrelierte nur bei den älteren Patienten mit den klinischen Scores. Die Richtung des Zusammenhangs zwischen Dosis und Scores bzw. Spiegel und Wirkung widersprachen sich allerdings, ebenso wie in den anderen bisher betrachteten Berechnungen. Deshalb sind die Aussagen auch hier schwer verwertbar.

Wenn man die Daten zu Spiegel und Wirkung außer Acht lässt, könnte der Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung bei der älteren Gruppe wie folgt interpretiert werden: Eine höhere Dosis hatte eine Verschlechterung der Wirkung zu-

folge. Möglicherweise benötigen ältere Patienten eine niedrigere Medikamentendosis als jüngere („start-low-go-slow“). Eventuell hatte man mit den Dosierungen schon den Plasmaspiegel mit dem maximalen Therapieeffekt überschritten und die Wirkung nahm mit höherer Dosis ab. Dies ist aber in Anbetracht der ohnehin sehr niedrigen Dosierungen (2-20mg/d) im Vergleich zu anderen Studien eher unwahrscheinlich (KARSTEN ET AL. 1981; SINGH UND OWINO 1992; SPIVAK ET AL. 2001). Fraglich bleibt, warum die Dosis der jüngeren Patienten mit der Wirkung scheinbar schlechter korreliert, es also eine größere interindividuelle Variabilität gibt.

In der Literatur finden sich zu einigen Antipsychotika Untersuchungen zu Altersunterschieden in der Pharmakokinetik und -dynamik. Die Ergebnisse sind widersprüchlich. Manche Autoren zeigten einen höheren Plasmaspiegel von Clozapin, Olanzapin bzw. Risperidon bei älteren Patienten (Metabolisierung über CYP1A2) (LANE ET AL. 1999; GEX-FABRY ET AL. 2003), andere konnten keinen Altersunterschied oder sogar einen höheren Plasmaspiegel bei den jüngeren Patienten nachweisen (NYGAARD ET AL. 1994; AICHORN ET AL. 2007; TANG ET AL. 2007). Studien mit Zuclopenthixol, die sekundär nach einem Einfluss des Alters suchten, konnten keinen Altersunterschied ausmachen (SOLGAARD ET AL. 1994; JERLING ET AL. 1996). Diese unterschiedlichen Feststellungen erklären sich eventuell dadurch, dass die Ergebnisse - wie oben beschrieben - auch von anderen Faktoren abhängen. In der altersbezogenen Untersuchung spielen neben der Altersspanne der verglichenen Gruppen besonders Medikamentenindikationen, Komorbiditäten, eine veränderte Leber- und Nierenfunktion eine Rolle. Dies muss sowohl bei Studien und deren Vergleich als auch in der Klinik bei der Dosierung von Antipsychotika bedacht werden.

Wegen der teils widersprüchlichen Ergebnisse können keine endgültigen Schlussfolgerungen und Antworten zu dieser Fragestellung gefunden werden. Ob Altersunterschiede bestehen, kann besser anhand von absoluten Werten analysiert werden als an Korrelationen, weil sich konstant bleibende Unterschiede zwischen Altersgruppen nicht auf die Stärke des Zusammenhangs auswirken würden. Zu weiteren Betrachtungen hinsichtlich des Alters siehe auch Kapitel 7.3 (Zeitliche Verläufe).

7.3 Zeitliche Verläufe

Aufgrund der nicht eindeutigen Ergebnisse nach Auswertung der Korrelationen wurde zusätzlich die zeitliche Entwicklung der Mittelwerte von Dosis, Spiegel und

der klinischen Scores analysiert. Es wurden weitere Thesen überprüft und die oben bereits diskutierten Ergebnisse mit einbezogen.

7.3.1 Methodenkritik

Auch für die Auswertung der zeitlichen Verläufe gilt die im vorigen Kapitel genannte Methodenkritik. Die nachträgliche Auswertung, die Studiendurchführung an zehn Zentren, die geringe und im Verlauf veränderte Patientenzahl, die flexible Dosierung und die unterschiedliche Stärke der geistigen Behinderung beeinträchtigten möglicherweise die Qualität der Ergebnisse.

Zusätzlich ist speziell bei der Verlaufsanalyse zu bedenken, dass sie anhand von Daten zu drei ausgewählten Messzeitpunkten erfolgte: Nach Einschluss in die Studie (V1 = Woche 2), zum Zeitpunkt der Randomisierung (V3 = Woche 6) und am Ende (V9 = Woche 18). Nur dann waren die Plasmaspiegel bestimmt worden. Diese Daten lassen eine Einschätzung des Datenverlaufs zu, allerdings nur relativ grob. Möglicherweise schwankten die Werte zwischendurch stark, was in den Daten nicht abgebildet wurde. Dies könnte die Interpretation der Daten maßgeblich beeinflusst haben.

Durch die Betrachtung von Mittelwerten kann ein guter Gesamtüberblick gewonnen werden. Andererseits können stark abweichende Werte Einzelner das Gesamtergebnis deutlich verändern, besonders bei geringer Patientenzahl.

Problematisch wurde in der Verlaufsanalyse an manchen Stellen das uneinheitliche Patientenkollektiv, das bis zu Visite 3 aus den Daten aller Patienten bestand, zu Visite 9 aus denen der Verumpatienten allein. Meist waren die Mittelwerte aller Patienten denen der Verumgruppe sehr ähnlich, allerdings gab es vereinzelt deutliche Unterschiede. Bei der Verlaufsbeobachtung zwischen V3 und V9 kam es zu vermeintlich starken Mittelwert-Änderungen, die bei ausschließlicher Betrachtung der Verumpatienten nicht zu sehen waren. Besonders deutlich wurde dies in der nach Geschlechtern getrennten Plasmaspiegeluntersuchung.

7.3.2 Hypothesen

6. Die Wirkung von Zuclopenthixol tritt vor allem in der Anfangsphase der Behandlung und schon bei niedrigen Dosierungen ein.

Die Analyse des Verlaufs der Parameter MOAS, DAS, CGI und NOSIE zeigte, dass die Wirkung von Zuclopenthixol vor allem zwischen den Visiten 1 und 3 eintrat. Dies wurde am signifikanten Absinken der MOAS-Punktwerte und am Steigen der DAS-Skala in der Gesamtauswertung deutlich. Zwischen Visite 3 und 9 waren

die Veränderungen deutlich geringer und nicht mehr signifikant. Dies unterstützt die These einer Sofortwirkung von Zuclopenthixol. Allerdings wurden zu Visite 9 weniger Patienten ausgewertet, was möglicherweise die Signifikanz herabsetzte.

Übereinstimmend mit einer anfänglichen Zuclopenthixol-Wirkung sind die Ergebnisse der 2-Jahres-Follow-Up-Untersuchung der Zuclopenthixol-Diskontinuations-Studie. Die Verbesserung des Verhaltens trat vor allem zu Beginn der Zuclopenthixol-Einnahme ein. Die Wirkung blieb während der Dauermedikation erhalten, es trat aber keine zusätzliche Verbesserung ein. Die Autoren schlussfolgerten, dass es entweder einen frühen Effekt bei niedrigen Dosierungen gäbe oder überhaupt keinen (HÄBLER ET AL. 2011). Wie bereits im Kapitel 7.2 (Korrelationen) angesprochen, gibt es in der Literatur auch Hinweise darauf, dass niedrige Dosierungen von Zuclopenthixol zu einer ebenso guten Wirkung führen wie höhere und Dosissteigerungen nicht therapieverbessernd sind (JØRGENSEN ET AL. 1985; BALDESSARINI ET AL. 1988; KJØLBYE ET AL. 1994; NYGAARD ET AL. 1994; HÄBLER ET AL. 2011).

Im zeitlichen Verlauf blieb die mittlere Dosis relativ konstant (11,0, 11,5 und 12,0mg/d) bei guter klinischer Verbesserung (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12). Anhand dieser Daten lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob eine noch bessere Wirkung bei höherer Dosierung eingetreten wäre. Allerdings konnte die hier vorgenommene Untersuchung der Korrelationen zwischen Dosis und Verhaltens-Scores keinen besseren Effekt bei höheren Dosierungen zeigen. Die zugrunde liegende Studie wies einen deutlichen Vorteil der Behandlung mit dem Verum Zuclopenthixol gegenüber Placebo bei einer geringen Dosierung nach (HÄBLER ET AL. 2008). Wenn man davon ausgeht, dass damit eine maximale Verhaltensänderung erreicht wurde, sind die verabreichten Dosierungen im Vergleich zu anderen Zuclopenthixol-Arbeiten bei geistig Behinderten niedrig (MALT ET AL. 1995). In einer Studie an Kindern und Jugendlichen mit Verhaltensstörungen wurde die Dosis bis zur optimalen Wirkung gesteigert. Am Ende wurden durchschnittlich 14mg/d verabreicht (SPIVAK ET AL. 2001). Bei Karsten et al. (1981) waren es im Mittel 34mg/d (5-150mg/d). Singh und Owino (1992) gaben den meisten Patienten 2x20mg/d mit einem Spielraum zwischen 10 und 80mg/d, durchschnittlich mehr als das doppelte der hier verwendeten Menge.

Limitierend bei einer pharmakologischen Therapie sind häufig die unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bei Karsten et al. (1981) wurden in 50% der Fälle Nebenwirkungen registriert, was deutlich häufiger ist als in dieser Studie. Medikamentenassoziierte Nebenwirkungen traten in der offenen Phase (während V1 und V3)

bei 16% der Patienten auf, während der randomisierten Phase (V9) bei 11% (HÄßLER ET AL. 2008). Es kann vermutet werden, dass die höhere Dosierung für die häufigeren Nebenwirkungen auslösend ist.

Solange es keinen Nachweis für eine bessere Wirkung von Zuclopenthixol bei höheren Dosierungen gibt, sollte folglich vorsichtig und niedrig dosiert werden, um weniger Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen im Alltag der Patienten zu haben. Dies führt außerdem zu einer besseren Compliance. Diese Schlussfolgerungen stehen im Einklang mit der generellen Empfehlung, bei intelligenzgeminderten Personen eher niedriger und vorsichtiger zu dosieren (SANTOSH UND BAIRD 1999; JANOWSKY ET AL. 2005).

7. Die verschiedenen klinischen Scores (MOAS, DAS, CGI, NOSIE) zeigen ähnliche Ergebnisse und verlaufen parallel.

Die Wirkung von Zuclopenthixol versus Placebo wurde anhand der vier Scores MOAS, DAS, CGI und NOSIE gemessen. Auch in dieser Auswertung wurden alle vier Parameter betrachtet. In der Gesamtauswertung zeigten vor allem MOAS und DAS die Verhaltensverbesserung an. Die Veränderungen von CGI und NOSIE stimmten nicht immer damit überein und waren nicht signifikant.

Die gleiche Tendenz konnte in den Auswertungen nach Geschlecht und Alter gesehen werden: MOAS und DAS verliefen in der gemessenen Wirkung immer parallel zueinander, aufgrund der umgekehrten Wertung waren die Kurven entgegengesetzt. NOSIE und CGI zeigten nur manchmal eine ähnliche Tendenz. Die Verlaufsänderung oder die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nur vereinzelt im CGI signifikant.

Da es in allen Auswertungen die gleichen Scores waren, die übereinstimmten, lässt sich folgende Vermutung äußern: MOAS und DAS als primäre Wirkungsp Parameter konnten eine Minderung der Aggressivität zuverlässig messen. Durch NOSIE und CGI wurde dies nicht gleich stark abgebildet, welches in anderen betrachteten Merkmale begründet sein kann (die CGI z. B. die klinische Gesamtverbesserung).

Die Betrachtung der Korrelationen der klinischen Scores untereinander zeigte andererseits jedoch, dass MOAS, DAS, CGI und NOSIE zuverlässig übereinstimmende Ergebnisse mit ähnlicher Stärke angaben. Die Korrelation r lag zwischen 0,46 und 0,72 und war hoch signifikant ($p < 0,001$), siehe Tabelle 13.

Zur Beurteilung der Wirkung von Zuclopenthixol auf die Aggressivität scheinen MOAS und DAS einzeln genauer zu sein und sollten vorrangig verwendet werden. In der Gesamttendenz verlaufen die Scores jedoch alle in die gleiche Richtung und weisen einen starken Zusammenhang auf. Der These kann anhand der Verlaufsbeurteilung nur in Bezug auf MOAS und DAS zugestimmt werden. CGI und NOSIE zeigten nicht immer die gleichen Ergebnisse an.

8. Die Mittelwerte von Dosis, Spiegel und klinischen Scores unterscheiden sich bei den Geschlechtern im Studienverlauf.

In den Mittelwerten von Dosis und Plasmaspiegel zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Auffällig war allein das deutliche Absinken des Plasmaspiegels bei den Frauen von 5,1 (V3) auf 2,8ng/ml (V9) bei konstanter Dosis. Nach Analyse ausschließlich der Verumgruppe wurde deutlich, dass die starke Veränderung des Mittelwertes durch das unterschiedliche Patientenkollektiv verursacht wurde. Innerhalb der Verumgruppe war der Spiegel mit 3,4 (V1), 2,6 (V3) und 2,8ng/ml (V9) deutlich konstanter. Diese Veränderungen waren nicht signifikant. Insgesamt lagen die Plasmaspiegel der Männer bei minimal niedrigerer Dosis leicht darüber im Bereich von 4,8 und 5,5ng/ml. Der Unterschied zwischen den Gruppen war vermutlich aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant.

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, welche Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und der Wirkung von Medikamenten existieren. Für Clozapin und Olanzapin als Antipsychotika der zweiten Generation konnte festgestellt werden, dass sich die Höhe der Plasmaspiegel in den Geschlechtern unterscheidet. Frauen zeigten signifikant höhere Plasmaspiegel bei gleicher Dosis, was möglicherweise an einer niedrigeren Aktivität des metabolisierenden Enzyms (CYP1A2) lag (LANE ET AL. 1999; GEX-FABRY ET AL. 2003; TANG ET AL. 2007). Für klassische Antipsychotika und Zuclopenthixol im Speziellen sind keine Veröffentlichungen diesbezüglich bekannt, die primär Geschlechtsunterschiede analysierten. In Studien mit Zuclopenthixol, die sekundär nach Einflüssen durch das Geschlecht suchten, konnten diese nicht gefunden werden (SOLGAARD ET AL. 1994; JERLING ET AL. 1996). Anders als die oben genannten Atypika wird Zuclopenthixol hauptsächlich über CYP2D6 und wahrscheinlich auch über CYP3A4 verstoffwechselt (JAANSON ET AL. 2002; DAVIES ET AL. 2010). Für CYP2D6 wird von Tamminga et al. (1999) eine höhere Aktivität bei Frauen als bei Männern angenommen, so zitiert bei Aichhorn et al. (2007). Die Autoren letzterer Studie unterstützen diese Vermutung jedoch nicht.

Durch eine schnellere Verstoffwechslung bei Frauen ließen sich die niedrigeren Plasmaspiegel in dieser Untersuchung gut erklären. Es sind weitere Studien nötig, die speziell die CYP2D6- und 3A4-Aktivität im Geschlechtsvergleich betrachten.

Auch durch Komedikation kann sich die Enzymaktivität verändern, wie bereits im Kapitel 7.2 (Korrelationen) diskutiert. Um die niedrigeren Plasmaspiegel damit zu begründen, hieße dies, dass Frauen insgesamt häufiger zusätzlich CYP2D6- und CYP3A4-Induktoren und/oder die Männer Enzyminhibitoren eingenommen haben müssten. Die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme war zwar bei den Frauen etwas höher; dass nur Induktoren verabreicht wurden, wäre möglich, ist aber unwahrscheinlich. Deshalb wird die Komedikation als Ursache für die Unterschiede nicht angenommen.

Die weiblichen Sexualhormone können sich auf die Enzyme auswirken. Aichhorn et al. (2007) fanden bei Frauen einen höheren Risperidon-Plasmaspiegel als bei Männern. Sie vermuten als Ursache die Inhibition von CYP3A4 durch die weiblichen Sexualhormone, wie auch durch Laine et al. (2003) anhand von klinisch verwendeten, weiblichen Steroiden festgestellt. Zuclopenthixol wird durch die gleichen Enzyme wie Risperidon metabolisiert. Allerdings widersprechen die hier vorliegenden Ergebnisse mit niedrigeren Spiegel bei den Frauen diesen Studien. Es könnte jedoch ein anderer, hier nicht bekannter Mechanismus auf hormoneller Ebene eine Rolle spielen.

Weitere Faktoren wie Nikotin, die Elimination, die aktuelle Diät und die genetisch bedingte Enzym-Variabilität können die Höhe der Plasmaspiegel beeinflussen. Allerdings ist kein speziell geschlechtsbezogener Unterschied anzunehmen, weshalb darin keine Ursache für Differenzen der Spiegelhöhe oder der Wirkung gesehen wird.

Die Relation zum Körpergewicht muss bei Dosis-Spiegel-Untersuchungen, gerade im Geschlechtsvergleich, immer beurteilt werden, damit dadurch die Werte nicht beeinflusst werden. Wenn die Dosierung nicht primär gewichtsorientiert erfolgt, wird häufig eine Gewichtskorrektur vorgenommen (AICHORN ET AL. 2005). So schließt man ungewollte Einflüsse aus. Da in den vorliegenden Daten keine Abhängigkeiten zwischen Geschlecht und BMI bestanden, wurde darauf verzichtet. Es ist von keiner Verfälschung durch das Gewicht auszugehen.

Eine schlechtere Compliance der Frauen wäre eine andere Interpretationsmöglichkeit für den niedrigeren Spiegel. Zum Beispiel könnten die weiblichen Patienten aus Angst vor Gewichtszunahme eine geringere als die angegebene Dosis einge-

nommen haben, was den niedrigen Spiegel erklären könnte. Ob Frauen und Männer wirklich eine unterschiedliche Compliance hatten, wurde nicht untersucht. Die Compliance wird in Kapitel 7.2 (Korrelationen) bewertet.

Die unterschiedliche Wirkung von Zuclopenthixol wird vor allem zu Visite 9 deutlich. Die Scores MOAS, DAS und CGI waren bei den Männern signifikant besser als jene der Frauen. Als scheinbarer Grund fällt zuerst der zu Visite 9 sinkende Plasmaspiegel auf. Wenn jedoch der Verlauf der Verumgruppe betrachtet wird, zeigt sich ein konstanter Plasmaspiegel (siehe oben), welcher die schlechtere Wirkung bei den Frauen nicht begründen kann. Es bleibt allein eine Tendenz insgesamt zu niedrigeren Plasmaspiegeln beim weiblichen Geschlecht.

Eine andere Überlegung wäre, ob Zuclopenthixol eine bessere Wirkung auf die Aggressionsformen von Männern hat. Diese zeigen im Allgemeinen ein stärker fremd- und körperlich-aggressives Verhalten als Frauen mit ihrem eher verbal- und autoaggressiven Verhalten. Dieser Unterschied hätte sich allerdings erst spät entwickelt, da er bis Visite 3 nicht vorhanden war. Eine gute Erklärung ist dies daher ebenfalls nicht.

Eine Wirkungsabschwächung durch verstärkte Toleranzentwicklung bei den Frauen ist denkbar. Diese Zusammenhänge wurden im Kapitel 7.2 (Korrelationen) für die Gesamtpopulation bereits diskutiert. Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind allein eine Vermutung. Literatur dazu ist nicht bekannt.

Es konnten nur einige signifikante Ergebnisse ermittelt werden, weshalb die Beurteilung dieser These nicht einfach ist. Bei Dosis und Spiegel wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen gesehen, weshalb eine Ähnlichkeit angenommen wird. Eine Tendenz zu niedrigeren Plasmaspiegeln beim weiblichen Geschlecht war allerdings vorhanden und sollte in weiteren Untersuchungen näher überprüft werden.

In den Punktwerten von MOAS, DAS und CGI zu Visite 9 zeigte sich hingegen ein signifikanter Unterschied. Bei den Frauen wurde ein deutlich schlechteres Ergebnis erzielt als bei den Männern. Was die klinische Wirkung angeht, muss der These zugestimmt werden. Es wird eine Ungleichheit von Männern und Frauen angenommen, wobei die Ursachen hierfür relativ unklar bleiben.

9. Die Mittelwerte von Dosis, Spiegel und klinischen Scores unterscheiden sich bei den Altersgruppen im Studienverlauf.

In den zwei Altersgruppen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Höhe der Dosierung. Die Mittelwerte lagen zwischen 10,1 und 12,1ng/ml. Die je-

weiligen Plasmaspiegel schwankten bei der jüngeren Patientengruppe nicht signifikant zwischen 3,6 und 4,5ng/ml. Bei den älteren Patienten veränderten sich die Spiegel scheinbar stärker von 5,9 (V3) auf 2,4ng/ml (V9). Hier bestand die gleiche Problematik wie im vorigen Kapitel: Da zu Visite 3 alle Patienten betrachtet wurden und zu Visite 9 nur die Verumgruppe, veränderte sich das Kollektiv. Die Spiegel der älteren Verumgruppe waren im Laufe der Studie ebenfalls sinkend, jedoch in geringerem Maße von 2,9ng/ml auf 2,4ng/ml (V9). Diese Änderungen waren nicht signifikant. Die Differenz der Mittelwerte zwischen allen eingeschlossenen und den Verumpatienten trat auch hier nur beim Plasmaspiegel auf. Insgesamt waren die Spiegel in der älteren Verumgruppe während der gesamten Studie niedriger als bei den jüngeren Patienten.

Bei Analyse der Wirkung fiel auf, dass von Visite 1 zu Visite 3 bei den jüngeren Patienten eine signifikante Verbesserung eintrat, die Scores der älteren Gruppe blieben relativ unverändert. Von Visite 3 zu Visite 9 setzte sich die Verbesserung der jungen Gruppe weiter fort, die Werte der Älteren wurden etwas schlechter, aber nicht signifikant. Dies führte dazu, dass der gemessene klinische Erfolg zu Visite 9 deutlich differierte, signifikant wurde der Unterschied jedoch auch hier nicht.

Die Studienergebnisse zu Alterseffekten sind recht widersprüchlich (siehe Kapitel 7.2 Korrelationen). Unterschiede fanden sich sogar bei Untersuchung desselben Medikaments (Risperidon) eines Autors (AICHORN ET AL. 2005 und 2007): In einer Studie wurde ein höherer, dosiskorrigierter Plasmaspiegel bei Patienten über 40 Jahren festgestellt, in der zweiten konnte kein Alterseffekt gefunden werden. Risperidon wird wie Zuclopenthixol über CYP2D6 und CYP3A4 abgebaut. In Studien von Solgaard et al (1994) und Jerling et al. (1996) wurde auch für Zuclopenthixol kein Alterseinfluss auf die Höhe des Plasmaspiegels festgestellt. Meist finden sich höhere Plasmaspiegel bei älteren Patienten (LANE ET AL. 1999; GEX-FABRY ET AL. 2003), die sich zum Beispiel durch herabgesetzte Leber- und Nierenfunktion und verminderte Ausscheidung des Medikaments erklären lassen.

Die Plasmaspiegel der älteren Verum-Patienten waren bei annähernd gleicher Dosierung in dieser Untersuchung tendenziell niedriger, allerdings ohne Signifikanz. Es ist möglich, dass Ältere eine höhere Dosis benötigen, zumal eine etwas schlechtere Wirkung im Verlauf der Studie festgestellt werden konnte. Diese Aussage deckt sich allerdings nicht mit der oben genannten Literatur. Für niedrigere Plasmaspiegel könnten eine geringere Absorptionsrate,

Medikamenteninteraktionen oder eine schlechtere Compliance verantwortlich gemacht werden. Die schlechtere Wirkung bei den älteren Patienten (Visite 9) ließe sich nur in der Verumgruppe durch den niedrigeren Plasmaspiegel erklären; in der Gesamtgruppe der Älteren unterschied sich der Spiegel nicht von dem der Jüngeren. Zwischen den Altersgruppen zeigten sich allein Tendenzen und keine signifikanten Unterschiede, weshalb die genannte These abgelehnt werden muss.

Wie in den entsprechenden Kapiteln deutlich wird, ist die Datenlage zu Alters- und Geschlechtsunterschieden in der Zuclopenthixol-Therapie sehr schwach. Nur wenige Studien setzen sich primär mit Geschlechts- und Altersunterschieden auseinander. Häufig findet erst sekundär eine geschlechts- oder altersorientierte Auswertung vorliegender Daten statt. Untersuchungen gerade im oberen Altersbereich sind insgesamt selten, da oft nur Patienten bis 50 oder 60 Jahre eingeschlossen werden. Die wenigen existierenden Untersuchungen sind meist bei durchschnittlich intelligenten Patienten durchgeführt worden, sodass die Ergebnisse nur vorsichtig auf Intelligenzgeminderte übertragen werden dürfen. Auch diese Studie hatte ein Patientengut bis 54 Jahre. Gerade in unserer alternden Bevölkerung mit einer Lebenserwartung von über 80 Jahren kommt Untersuchungen auch bei älteren Menschen mit ihren Besonderheiten (z.B. schlechtere Compliance, Polypharmazie, Hospitalisierung) eine große Bedeutung zu. Die Gefahr, Nebenwirkungen zu erleiden, ist bei älteren und intelligenzgeminderten Menschen besonders groß (JAANSON ET AL. 2002). Um profunde, altersspezifische Informationen auch bei dieser Patientengruppe zu erhalten und Empfehlungen geben zu können, ist es nötig, speziell darauf ausgerichtete Studien zu planen und durchzuführen.

8 Zusammenfassung

Geistig Behinderte entwickeln besonders häufig Verhaltensstörungen wie unangepasstes Verhalten und Aggressivität und werden deshalb vielfach mit Psychopharmaka therapiert (BAUMEISTER ET AL. 1993; KIERNAN ET AL. 1995; HÄßLER 1998). Für wenige Medikamente sind bisher die optimale Dosierung oder der therapeutische Spiegel bekannt. Der Zusammenhang zwischen Spiegelhöhe und klinischer Wirkung ist oft unklar.

In dieser Arbeit wurde an 27 männlichen und 22 weiblichen Patienten mit geistiger Behinderung untersucht, wie die verabreichte Zuclopenthixol-Dosis, der Plasmaspiegel und die Wirkung auf aggressives Verhalten zusammenhängen. Letzteres wurde anhand von MOAS, DAS, CGI und NOSIE beurteilt.

Anhand der vorliegenden Daten kann ein Zusammenhang zwischen Dosis und Spiegel angenommen werden. Vermutlich aufgrund der geringen Patientenzahl und des ungünstigen Studiendesigns blieben die Korrelationen jedoch schwach und die These konnte nicht verifiziert werden. Auch die ermittelten Zusammenhänge zwischen dem absoluten Plasmaspiegel und den klinischen Scores wie auch zwischen der Dosis und den Scores waren teilweise widersprüchlich und schwach, sodass auch diese Thesen nicht endgültig bestätigt werden konnten. Als mögliche Ursachen für die fehlenden Zusammenhänge wurden folgende Faktoren diskutiert: Die Compliance, die Bioverfügbarkeit von Zuclopenthixol, der BMI, der Intelligenzquotient, die genetische Variabilität im CYP450-Metabolismus, Medikamenteninteraktionen, eine Toleranzentwicklung, der Einfluss aktiver Metabolite und methodische Gesichtspunkte (die geringe Patientenzahl, die flexible Dosierung u.a.).

Im Literaturvergleich konnten deutliche Differenzen zwischen den publizierten Ergebnissen festgestellt werden (AAES-JØRGENSEN ET AL. 1983; BALDESSARINI ET AL. 1988; KJØLBYE ET AL. 1994; LINNET UND WIBORG 1996; JERLING ET AL. 1996). Es liegen keine klaren Empfehlungen hinsichtlich Dosierung oder therapeutischem Spiegel für Zuclopenthixol zur hier untersuchten Indikation vor.

Bei der nach Geschlechtern getrennten Analyse zeigten sich Hinweise auf eine größere Wirkungsvariabilität bei den Frauen und ein insgesamt schlechterer klinischer Erfolg am Studienende. Es war nach Erörterung verschiedener Faktoren jedoch schwierig, stichhaltige Ursachen hierfür auszumachen. Ein Grund könnte eine unterschiedliche Wirkungsbeurteilung sein. Der im Mittel niedrigere Zuclo-

penthixol-Plasmaspiegel beim weiblichen Geschlecht könnte auch an einer erhöhten CYP2D6-Aktivität und an dem Einfluss weiblicher Steroide liegen. In der Literatur finden sich nur wenige und zudem widersprüchliche Angaben zu Geschlechtseinflüssen auf die Plasmaspiegel und die Antipsychotikawirkung. Möglicherweise gibt es Unterschiede im CYP450-Metabolismus (SOLGAARD ET AL. 1994; JERLING ET AL. 1996; TAMMINGA ET AL. 1999; LAINE ET AL. 2003; AICHORN ET AL. 2007). Zu Zuclopenthixol bei geistig Behinderten mit Aggressivität sind keine Untersuchungen bekannt.

In den zwei Altersgruppen gab es keine konstanten Korrelationsunterschiede. Bei den älteren Patienten zeigte sich eine etwas schlechtere Wirkung im MOAS und teilweise (in der Verumgruppe) niedrigere Plasmaspiegel bei ähnlicher Dosis am Ende der Untersuchung. Begründet werden könnten die niedrigen Spiegel spekulativ mit einer geringeren Absorptionsrate, Medikamenteninteraktionen oder einer schlechteren Compliance. Die Studien zu Altersunterschieden bringen ebenfalls diskrepante Ergebnisse hervor. Für Zuclopenthixol konnte bisher kein Alterseffekt gezeigt werden (SOLGAARD ET AL. 1994; JERLING ET AL. 1996).

Bei vergleichsweise niedriger Dosis war eine maximale Wirkungssteigerung von Zuclopenthixol nach einer Gabe von 6 Wochen festzustellen, die danach nicht weiter zunahm. Anhand der Auswertung dieser und anderer Studien (JØRGENSEN ET AL. 1985; JAVAID 1994) kann vermutet werden, dass sich bei Respondern bereits bei niedrigen Spiegel eine Wirkung zeigt, die auch durch Dosissteigerung nicht weiter zunimmt. Dadurch ließe sich eine schwache oder fehlende Korrelation erklären. Die zur Messung der Wirkung bestimmten Punktwerte von MOAS, DAS, CGI und NOSIE zeigten eine hohe Übereinstimmung untereinander. In der MOAS und DAS waren die Ergebnisse jedoch einheitlicher als in CGI und NOSIE. Erstere eignen sich deshalb möglicherweise besser als primäre Messparameter zur Bestimmung der Aggressivität.

Aus den Ergebnissen können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich eines idealen Zuclopenthixol-Plasmaspiegels oder eines Zusammenhangs zwischen Dosis, Spiegel und Wirkung bei geistig Behinderten gezogen werden. Bisher erfolgt die Zuclopenthixol-Therapie von Aggressivität bei geistig Behinderten nach klinischem Erfolg oder Misserfolg. Dies ist eine legitime Methode, da die Wirksamkeit von Zuclopenthixol einerseits klar nachgewiesen werden konnte, andererseits bisher keine genauen Dosierungsrichtlinien existieren (IZMETH ET AL. 1988; SINGH UND OWINO 1992; MALT ET AL. 1995; SPIVAK ET AL. 2001; HÄBLER ET AL. 2007). Routinemäßiges TDM bei der Behandlung mit Zuclopenthixol scheint nach dieser Aus-

wertung nicht therapieverbessernd. Das TDM bleibt speziellen Indikationen vorbehalten.

Es sind größer angelegte und methodisch gut geplante, prospektive Studien erforderlich, um die Höhe der benötigten Dosis zu klären und Empfehlungen geben zu können. Auch in der aktuellen Literatur wird dies vielfach gefordert (SANTOSH UND BAIRD 1999; MATSON ET AL. 2000; HIEMKE 2008a). Die Behandlung der Intelligenzgeminderten erfolgt häufig im Off-Label-Bereich, denn es gibt wenige Therapie-Schemata für diese Population. Es müssten speziell für diese Gruppe Studien konzipiert werden. Die bisherigen Psychopharmakastudien bei Intelligenzgeminderten seien methodisch häufig noch zu verbessern (BAUMEISTER ET AL. 1993; MATSON ET AL. 2000; DEB ET AL. 2007).

Um zu diesem Thema neue Erkenntnisse zu gewinnen, sollten Plasmaspiegel-Messungen bei wesentlich größeren Kollektiven vorgenommen werden. Eine Umsetzungsmöglichkeit wäre z. B., die Studien stärker in den Klinikalltag einzubinden. Es müsste untersucht werden, ob es einen optimalen Plasmaspiegelbereich für Zuclopenthixol bei dieser Indikation gibt, und wie die Dosis, die Laborwerte und die klinische Wirkung zusammenhängen. Mit diesem Wissen könnte eine verbesserte Wirksamkeit erreicht werden. Unter- und Überdosierungen und unnötige Nebenwirkungen könnten vermieden und die Lebensqualität von aggressiven, geistig behinderten Patienten erhöht werden.

9 Thesen

1. Bei Menschen mit Intelligenzminderung treten impulsiv-aggressive Verhaltensstörungen wesentlich häufiger auf (bei bis zu 60%) als bei normal intelligenten Personen.
2. Die analysierten Daten stammen aus einer multizentrischen, doppelblind randomisierten Diskontinuations-Studie, die in den Jahren 2002 bis 2004 durchgeführt wurde. Zur Messung des Effekts von Zuclopenthixol auf die Aggressivität bei intelligenzgeminderten Erwachsenen wurden als primäre Outcome-Variablen der Disability Assessment Schedule und die Modified Overt Aggression Scale verwendet.
3. In den Konsensus-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) von 2011 basieren die Empfehlungen für ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Zuclopenthixol auf drei Studien, wobei keine an Patienten mit geistiger Behinderung und aggressivem Verhalten durchgeführt worden war.
4. Vor diesem Hintergrund wurden die Dosis-Plasmaspiegel-Wirkungsbeziehungen von Zuclopenthixol analysiert.
5. Es besteht ein positiver, mäßig starker und signifikanter Zusammenhang zwischen der verabreichten Medikamentendosis und den korrespondierenden Zuclopenthixol-Plasmaspiegeln, der über die Zeit abnimmt.
6. Zwischen dem Zuclopenthixol-Plasmaspiegel und der klinischen Wirkung bestehen keine klaren, signifikanten Korrelationen.
7. Zwischen der Höhe der Zuclopenthixol-Dosierung und der klinischen Wirkung bestehen keine klaren, signifikanten Korrelationen.
8. Bei Frauen zeigt sich insgesamt eine schlechtere Wirkung von Zuclopenthixol im Langzeitverlauf als bei Männern.
9. Die Zusammenhänge zwischen Zuclopenthixol-Dosis, -Plasmaspiegel und -Wirkung unterscheiden sich zwischen jüngeren und älteren Patienten nicht signifikant (Teilung am Median bei 37 Jahren).
10. Bei Zuclopenthixol-Respondern zeigt sich der maximale Therapie-Effekt bereits in niedrigen Dosierungen und nach 6 Wochen und ist nimmt nicht zu bei Dosissteigerungen.
11. Die erhobenen Befunde stützen die Empfehlung der AGNP, dass ein TDM bei Zuclopenthixol nicht generell, sondern nur in spezifischen Fällen empfehlenswert ist.

10 Literaturverzeichnis

- AAES-JØRGENSEN T, GRAVEM A, JØRGENSEN A (1981): Serum levels of the isomers of clopenthixol in patients given cis(Z)-clopenthixol or cis(Z)/trans(E)-clopenthixol. In: *Acta Psychiatr Scand Suppl* 294, S. 70–77.
- AAES-JØRGENSEN T, KIRK L, PETERSEN E, DANNESKIOLD-SAMSØE P ET AL. (1983): Serum concentrations of the isomers of clopenthixol and a metabolite in patients given cis(Z)-clopenthixol decanoate in viscoleo. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 81 (1), S. 68–72.
- AAES-JØRGENSEN T, LIEDHOLM, MELANDER (1987): Influence of food intake on the bioavailability of zuclopenthixol. In: *Drug Nutr Interact* 5 (3), S. 157–160.
- AICHHORN W, MARKSTEINER J, WALCH T, ZERNIG G ET AL. (2007): Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. In: *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17 (5), S. 665–674.
- AICHHORN W, WEISS U, MARKSTEINER J, KEMMLER G ET AL. (2005): Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. In: *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 19 (4), S. 395–401.
- ALEXANDERSON B, EVANS D, SJÖQVIST F (1969): Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. In: *Br Med J* 4 (5686), S. 764–768.
- ANGELO H, PETERSEN A (2001): Therapeutic drug monitoring of haloperidol, perphenazine, and zuclopenthixol in serum by a fully automated sequential solid phase extraction followed by high-performance liquid chromatography. In: *Ther Drug Monit* 23 (2), S. 157–162.
- ARAVAGIRI M, TEPER Y, MARDER S (1999): Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. In: *Biopharm Drug Dispos* 20 (8), S. 369–377.
- ASBERG M, CRONHOLM B, SJÖQVIST F, TUCK D (1970): Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. In: *Br Med J* 4 (5726), S. 18–21.
- BALDESSARINI R, COHEN B, TEICHER M (1988): Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. In: *Arch. Gen. Psychiatry* 45 (1), S. 79–91.
- BALLINGER B, BALLINGER C, REID A, MCQUEEN E (1991): The psychiatric symptoms, diagnoses and care needs of 100 mentally handicapped patients. In: *Br J Psychiatry* 158, S. 251–254.
- BAUMANN P, HIEMKE C, ULRICH S, ECKERMANN G ET AL. (2004): The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. In: *Pharmacopsychiatry* 37 (6), S. 243–265.
- BAUMEISTER A, SEVIN J (1990): Pharmacologic control of aberrant behavior in the mentally retarded: toward a more rational approach. In: *Neurosci Biobehav Rev* 14 (3), S. 253–262.
- BAUMEISTER A, TODD M, SEVIN J (1993): Efficacy and specificity of pharmacological therapies for behavioral disorders in persons with mental retardation. In: *Clin Neuropharmacol* 16 (4), S. 271–294.
- BAYER VITAL GMBH P M (2002): Clinical Study Protocol. Effects of zuclopenthixol on aggressive behaviours of mentally retarded patients.
- BAYER® (1998): Ciatyl-Z Dokumentation.
- BENSON B, BROOKS W (2008): Aggressive challenging behaviour and intellectual disability. In: *Curr Opin Psychiatry* 21 (5), S. 454–458.
- BERGER M (Hg.) (2009): Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie. 3. Auflage. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer Verlag.
- BERTILSSON L, MELLSTRÖM B, SJÖKVIST F, MÅRTENSON B ET AL. (1981): Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. In: *Lancet* 1 (8219), S. 560–561.
- BHATTACHARYYA S, GHOSHAL J, SHARMA S, HALSTEAD N ET AL. (1987): Acute functional psychoses: treatment with zuclopenthixol dihydrochloride ('Clopixol') tablets. In: *Pharmatherapeutics* 5 (1), S. 1–8.

- BOBIŃSKA K, FLORKOWSKI A, GAŁECKI P (2008): Characteristics of mental disorders in psychiatric patients with mental retardation--preliminary communication. In: *Pol. Merkur. Lekarski* 25 Suppl 1, S. 8–12.
- BONDY C. C R (1975): TBGB - Testbatterie für geistig behinderte Kinder. 3. Aufl.
- BRANDT C, BAUMANN P, ECKERMANN G, HIEMKE C ET AL. (2008): "Therapeutic drug monitoring" in Epileptologie und Psychiatrie. In: *Nervenarzt*, S. 79:167–174.
- CRAMER J, ROSENHECK R (1998): Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. In: *Psychiatr Serv* 49 (2), S. 196–201.
- DAHL M, EKQVIST B, WIDÉN J, BERTILSSON L (1991): Disposition of the neuroleptic zuclopenthixol cosegregates with the polymorphic hydroxylation of debrisoquine in humans. In: *Acta Psychiatr Scand* 84 (1), S. 99–102.
- DAHL M-L (2002): Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? In: *Clin Pharmacokinet* 41 (7), S. 453–470.
- DAVIES S, WESTIN A, CASTBERG I, LEWIS G ET AL. (2010): Characterisation of zuclopenthixol metabolism by in vitro and therapeutic drug monitoring studies. In: *Acta Psychiatr Scand* 122 (6), S. 444–453.
- DEB S, UNWIN G (2007): Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature. In: *Curr Opin Psychiatry* 20 (5), S. 461–466.
- DEB S, SOHANPAL S, SONI R, LENÔTRE L ET AL. (2007): The effectiveness of antipsychotic medication in the management of behaviour problems in adults with intellectual disabilities. In: *J Intellect Disabil Res* 51 (Pt 10), S. 766–777.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE (2007): Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 3. Auflage. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- DEUTSCHER BUNDESTAG (1975): Enquete 1975, Bericht über die Lage der Psychiatrie in der Bundesrepublik Deutschland. Online verfügbar unter <http://www.dgppn.de/schwerpunkte/versorgung/enquete.html>.
- EILERS R (1995): Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. In: *Clin Pharmacokinet* 29 (6), S. 442–450.
- EINFELD S, TONGE B, STEINHAUSEN H (Hg.) (2002): Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie. 5. Auflage. München: Urban & Schwarzenberg.
- FAUST V H (Hg.) (1995): Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Klinik, Praxis und Beratung. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- FAVA M (1997): Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. In: *Psychiatr. Clin. North Am.* 20 (2), S. 427–451.
- FENTON M, COUTINHO E, CAMPBELL C (2000): Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. In: *Cochrane Database Syst Rev* (2), S. CD000525.
- GAEDIGK A, BLUM M, GAEDIGK R, EICHELBAUM M ET AL. (1991): Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. In: *Am. J. Hum. Genet* 48 (5), S. 943–950.
- GEX-FABRY M, BALANT-GORGIA A, BALANT L (1997): Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions: evaluation of a paired approach for psychotropic medication. In: *Ther Drug Monit* 19 (1), S. 1–10.
- GEX-FABRY M, BALANT-GORGIA A, BALANT L (2003): Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. In: *Ther Drug Monit* 25 (1), S. 46–53.
- GLOTZBACH R, PRESKORN S (1982): Brain concentrations of tricyclic antidepressants: single-dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 78 (1), S. 25–27.
- GRINSHPOON A, MOSKOWITZ M, VALEVSKI A, KREIZMAN A ET AL. (1998): Zuclopenthixol, D(1)/D(2) antagonist, for treatment of chronic aggressive schizophrenia and psychotic oligophrenic patients. In: *Eur. Psychiatry* 13 (5), S. 273–275.

- GUNNAR T, MYKKÄNEN S, ARINIEMI K, LILLSUNDE P (2004): Validated semiquantitative/quantitative screening of 51 drugs in whole blood as silylated derivatives by gas chromatography-selected ion monitoring mass spectrometry and gas chromatography electron capture detection. In: *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci* 806 (2), S. 205–219.
- GUY W (1976): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. In: *Washington D.C, US Department of Health, Education and Welfare publication (ADM)*, S. 218–222.
- HAMMER W, BRODIET B (1967): Application of isotope derivative technique to assay of secondary amines: estimation of desipramine by acetylation with H₃-acetic anhydride. In: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 157 (3), S. 503–508.
- HÄßLER F (1998): Pharmakotherapie bei geistig Behinderten. In: *Psychopharmakotherapie* 5. (2), S. 76–80.
- HÄßLER F, FEGERT J (1999): [Psychopharmacological therapy of self-injurious behavior in mentally retarded individuals]. In: *Nervenarzt* 70 (11), S. 1025–1028.
- HÄßLER F, FEGERT M (2009): Geistige Behinderung und Minderbegabung. Psychiatrie und Psychotherapie der Adoleszenz und des jungen Erwachsenenalters. Hg. v. J M Fegert, A Streeck-Fischer und H J Freyberger. Stuttgart: Schattauer.
- HÄßLER F, BUCHMANN J, REIS O (2005): Psychopharmaka und Polypharmazie. Die Behandlung von Menschen mit geistiger Behinderung. In: *Nervenheilkunde* (24), S. 811–818.
- HÄßLER F, GLASER T, REIS O (2011): Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behaviour in adults with mental retardation - A 2-year follow-up on a withdrawal study. In: *Pharmacopsychiatry* 2011.
- HÄßLER F, GLASER T, BENEKE M, PAP A ET AL. (2007): Zuclopenthixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviours: discontinuation study. In: *Br J Psychiatry* 190, S. 447–448.
- HÄßLER F, GLASER T, PAP A, BENEKE M ET AL. (2008): A double-blind placebo-controlled discontinuation study of zuclopenthixol for the treatment of aggressive disruptive behaviours in adults with mental retardation - secondary parameter analyses. In: *Pharmacopsychiatry* 41 (6), S. 232–239.
- HENDSET M, HASLEMO T, RUDBERG I, REFSUM H ET AL. (2006): The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. In: *Pharmacopsychiatry* 39 (4), S. 121–127.
- HENNICKE K, BUSCHER M, HÄSSLER F, ROOSEN-RUNGE G (2009): Psychische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP). Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- HEYKANTS J, HUANG M, MANNENS G, MEULDERMANS W ET AL. (1994): The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. In: *J Clin Psychiatry* 55 Suppl, S. 13–17.
- HIEMKE C (2008a): Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics - therapeutic drug monitoring in psychiatry. In: *European Journal of Clinical Pharmacology* (64), S. 159–166.
- HIEMKE C (2008b): Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 1, S. 21–27.
- HIEMKE C, DRAGICEVIC A, GRÜNDER G, HÄTTER S ET AL. (2004): Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. In: *Ther Drug Monit* 26 (2), S. 156–160.
- HOLDEN B, GITLESEN J (2004): Psychotropic medication in adults with mental retardation: prevalence, and prescription practices. In: *Res Dev Disabil* 25 (6), S. 509–521.
- HOLMES N, SHAH A, WING L (1982): The Disability Assessment Schedule: a brief screening device for use with the mentally retarded. In: *Psychol Med* 12 (4), S. 879–890.
- HONIGFELD G, GILLIS R, KLETT C (1966): NOSIE-30: a treatment-sensitive ward behavior scale. In: *Psychol Rep* 19 (1), S. 180–182.

- HUTTUNEN M, PIEPPONEN T, RANTANEN H, LARMO I ET AL. (1995): Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. In: *Acta Psychiatr Scand* 91 (4), S. 271–277.
- IZMETH M, KHAN S, KUMARAJEEWA D, SHIVANATHAN S ET AL. (1988): Zuclopenthixol decanoate in the management of behavioural disorders in mentally handicapped patients. In: *Pharmatherapeutica* 5 (4), S. 217–227.
- JAANSON P, MARANDI T, KIIVET R-A, VASAR V ET AL. (2002): Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 162 (1), S. 67–73.
- JANOWSKY D, BARNHILL L, SHETTY M, DAVIS J (2005): Minimally effective doses of conventional antipsychotic medications used to treat aggression, self-injurious and destructive behaviors in mentally retarded adults. In: *J Clin Psychopharmacol* 25 (1), S. 19–25.
- JAVAIJ J (1994): Clinical pharmacokinetics of antipsychotics. In: *J Clin Pharmacol* 34 (4), S. 286–295.
- JERLING M, DAHL M, ABERG-WISTEDT A, LILJENBERG B ET AL. (1996): The CYP2D6 genotype predicts the oral clearance of the neuroleptic agents perphenazine and zuclopenthixol. In: *Clin. Pharmacol. Ther.* 59 (4), S. 423–428.
- JØRGENSEN A, AÆS-JØRGENSEN T, GRAVEM A, AMTHOR K ET AL. (1985): Zuclopenthixol decanoate in schizophrenia: serum levels and clinical state. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 87 (3), S. 364–367.
- KAROW T, LANG-ROTH R (2008): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 16. Auflage.
- KARSTEN D, KIVIMÄKI T, LINNA S, POLLARI L ET AL. (1981): Neuroleptic treatment of oligophrenic patients. A double-blind clinical multicentre trial of cis(Z)-clopenthixol and haloperidol. In: *Acta Psychiatr Scand Suppl* 294, S. 39–45.
- KAY S, WOLKENFELD F, MURRILL L (1988): Profiles of aggression among psychiatric patients. I. Nature and prevalence. In: *J. Nerv. Ment. Dis.* 176 (9), S. 539–546.
- KIERNAN C, REEVES D, ALBORZ A (1995): The use of anti-psychotic drugs with adults with learning disabilities and challenging behaviour. In: *J Intellect Disabil Res* 39 (Pt 4), S. 263–274.
- KJØLBYE M, THOMSEN K, ROGNE T, REHFELT E ET AL. (1994): Search for a therapeutic range for serum zuclopenthixol concentrations in schizophrenic patients. In: *Ther Drug Monit* 16 (6), S. 541–547.
- LAINE K, YASAR U, WIDÉN J, TYBRING G (2003): A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities in human liver microsomes. In: *Pharmacol. Toxicol* 93 (2), S. 77–81.
- LANE H, CHANG Y, CHANG W, LIN S ET AL. (1999): Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. In: *J Clin Psychiatry* 60 (1), S. 36–40.
- LINAKER O, NITTER R (1990): Psychopathology in institutionalised mentally retarded adults. In: *Br J Psychiatry* 156, S. 522–525.
- LINNET K (1997): An evaluation of linearity of kinetics for the neuroleptics perphenazine and zuclopenthixol. In: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52 (4), S. 317–318.
- LINNET K, WIBORG O (1996): Influence of Cyp2D6 genetic polymorphism on ratios of steady-state serum concentration to dose of the neuroleptic zuclopenthixol. In: *Ther Drug Monit* 18 (6), S. 629–634.
- LUBLIN H, GERLACH J, HAGERT U, MEIDAHN B ET AL. (1991): Zuclopenthixol, a combined dopamine D1/D2 antagonist, versus haloperidol, a dopamine D2 antagonist, in tardive dyskinesia. In: *Eur Neuropsychopharmacol* 1 (4), S. 541–548.
- MALT U, NYSTAD R, BACHE T, NOREN O ET AL. (1995): Effectiveness of zuclopenthixol compared with haloperidol in the treatment of behavioural disturbances in learning disabled patients. In: *Br J Psychiatry* 166 (3), S. 374–377.
- MAN M, FARMEN M, DUMAUAL C, TENG C ET AL. (2010): Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian sub-

populations with comparison to Caucasians and Africans. In: *J Clin Pharmacol* 50 (8), S. 929–940.

MANN B, MOSLEHUDDIN K, OWEN R, CLAYTON A ET AL. (1985): A clinical assessment of zuclopenthixol dihydrochloride (Clopixol tablets) in the treatment of psychotic illness. In: *Pharmatherapeutica* 4 (6), S. 387–392.

MARGARI F, MATARAZZO R, CASACCHIA M, RONCONE R ET AL. (2005): Italian validation of MOAS and NOSIE: a useful package for psychiatric assessment and monitoring of aggressive behaviours. In: *Int J Methods Psychiatr Res* 14 (2), S. 109–118.

MATSON J, BAMBURG J, MAYVILLE E, PINKSTON J ET AL. (2000): Psychopharmacology and mental retardation: a 10 year review (1990–1999). In: *Res Dev Disabil* 21 (4), S. 263–296.

MEINS W, AUWETTER J, KRAUSZ M, TURNIER Y (1993): [Treatment with psychotropic drugs in various facilities for mentally handicapped patients]. In: *Nervenarzt* 64 (7), S. 451–455.

MÖLLER H-J L, DEISTER A (2005): Psychiatrie und Psychotherapie. MLP - Duale Reihe. Stuttgart.

NEGUERUELA M, CEVERINO A, QUINTERO F, PÉREZ M ET AL. (2008): Mental retardation as a risk factor to develop a psychotic disease. In: *Actas Esp Psiquiatr*.

NYGAARD H, BAKKE K, BRUDVIK E, ELGEN K ET AL. (1994): Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopenthixol. In: *Curr Med Res Opin* 13 (4), S. 222–232.

OHARA K, TANABU S, YOSHIDA K, ISHIBASHI K ET AL. (2003): Effects of smoking and cytochrome P450 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. In: *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27 (6), S. 945–949.

OLIVER-AFRICANO P, DICKENS S, AHMED Z, BOURAS N ET AL. (2010): Overcoming the barriers experienced in conducting a medication trial in adults with aggressive challenging behaviour and intellectual disabilities. In: *J Intellect Disabil Res* 54 (1), S. 17–25.

OLIVER-AFRICANO P, MURPHY D, TYRER P (2009): Aggressive behaviour in adults with intellectual disability: defining the role of drug treatment. In: *CNS Drugs* 23 (11), S. 903–913.

OTANI K, AOSHIMA T (2000): Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. In: *Ther Drug Monit* 22 (1), S. 118–121.

PALAO D, ARAUXO A, BRUNET M, BERNARDO M ET AL. (1994): Haloperidol: therapeutic window in schizophrenia. In: *J Clin Psychopharmacol* 14 (5), S. 303–310.

PERRY P, MILLER D, ARNDT S, CADORET R (1991): Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. In: *Am J Psychiatry* 148 (2), S. 231–235.

PERRY P, PFOHL B, HOLSTAD S (1987): The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. A retrospective analysis of the literature using logistic regression analysis. In: *Clin Pharmacokinet* 13 (6), S. 381–392.

PRESKORN S, FAST G (1991): Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. In: *J Clin Psychiatry* 52 Suppl, S. 23–33.

RAVEN J. C. B S (2001): Coloured Progressive Matrices (CPM). 1. Aufl.

RAVEN J. C. H R (2009): Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales: Standard Progressive Matrices (SPM). 2. Aufl.

REGENTHAL R, KRUEGER M, KOEPEL C, PREISS R (1999): Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. In: *J Clin Monit Comput* 15 (7-8), S. 529–544.

REMSCHMIDT H, SCHMIDT M, POUSTKA F (2006): Multiachiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO. 5. Auflage. Hg. v. F. Poustka.

RIEDERER P, LAUX G (1992): Therapeutic drug monitoring of psychotropics: report of a consensus conference. In: *Pharmacopsychiatry* 25 (6), S. 271–272.

ROTE LISTE® SERVICE GMBH (Hg.) (2010). Online verfügbar unter <http://www.rote-liste.de/Online>.

RÜCKERT S (2008): In der Lebensversicherungsanstalt. In: *Die Zeit* 2008, 11.12.2008 (51). Online verfügbar unter <http://www.zeit.de/2008/51/DOS-Schlangengrube>.

- SACHSE C, BROCKMÖLLER J, BAUER S, ROOTS I (1997): Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. In: *Am. J. Hum. Genet* 60 (2), S. 284–295.
- SACHSE J, KÖLLER J, HÄRTTER S, HIEMKE C (2006): Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. In: *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 830 (2), S. 342–348.
- SANTOS J, CABRANES J, VAZQUEZ C, FUENTENEYRO F ET AL. (1989): Clinical response and plasma haloperidol levels in chronic and subchronic schizophrenia. In: *Biol. Psychiatry* 26 (4), S. 381–388.
- SANTOSH P, BAIRD G (1999): Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability. In: *Lancet* 354 (9174), S. 233–242.
- SGB IX, NEUFASSUNG DES § 35A SGB VIII: § 2 Abs. 1, Satz 1.
- SINGH I, OWINO W (1992): A double-blind comparison of zuclopenthixol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped in-patients with associated behavioural disorders. In: *J. Intellect Disabil Res* 36 (Pt 6), S. 541–549.
- SMITH R, VROULIS G, SHVARTSBURO A, ALLEN R ET AL. (1982): RBC and plasma levels of haloperidol and clinical response in schizophrenia. In: *Am J Psychiatry* 139 (8), S. 1054–1056.
- SMITH S, BRANFORD D, COLLACOTT R, COOPER S ET AL. (1996): Prevalence and cluster typology of maladaptive behaviors in a geographically defined population of adults with learning disabilities. In: *Br J Psychiatry* 169 (2), S. 219–227.
- SOLGAARD T, KISTRUP K, AAES-JØRGENSEN T, GERLACH J (1994): Zuclopenthixol decanoate in maintenance treatment of schizophrenic outpatients. Minimum effective dose and corresponding serum levels. In: *Pharmacopsychiatry* 27 (3), S. 119–123.
- SPIVAK B, MOZES T, MESTER R, KODELIK M ET AL. (2001): Zuclopenthixol treatment of behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents: an open-label study. In: *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11 (3), S. 279–284.
- STEINHAUSEN H C (2010): Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. 7. Auflage. München.
- STEPHAN P, ETZENSBERGER M, JAQUENOUD SIROT E (2006): [Therapeutic drug monitoring: A pharmacotherapeutic tool in psychiatry]. In: *Praxis* 95 (17), S. 671–678.
- STRØMME P (2000): Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. In: *Dev Med Child Neurol* 42 (2), S. 76–86.
- SZUKALSKI B, LIPSKA B, WELBEL L, NUROWSKA K (1986): Serum levels and clinical response in long-term pharmacotherapy with zuclopenthixol decanoate. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 89 (4), S. 428–431.
- TAMMINGA W, WEMER J, OOSTERHUIS B, WEILING J ET AL. (1999): CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. In: *Eur. J. Clin. Pharmacol* 55 (3), S. 177–184.
- TANG Y-L, MAO P, LI F-M, LI W ET AL. (2007): Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. In: *Br J Clin Pharmacol* 64 (1), S. 49–56.
- TUCKER G, SILAS J, IYUN A, LENNARD M ET AL. (1977): Polymorphic hydroxylation of debrisoquine. In: *Lancet* 2 (8040), S. 718.
- TYRER P, OLIVER-AFRICANO P, AHMED Z, BOURAS N ET AL. (2008): Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. In: *Lancet* 371 (9606), S. 57–63.
- ULRICH S, WURTHMANN C, BROSZ M, MEYER F (1998): The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. In: *Clin Pharmacokinet* 34 (3), S. 227–263.
- VAN PUTTEN T, MARDER S, MINTZ J, POLAND R (1992): Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. In: *Am J Psychiatry* 149 (4), S. 500–505.
- VARDAKOU I, DONA A, PISTOS C, ALEVISOPOULOS G ET AL. (2010): Validated GC/MS method for the simultaneous determination of clozapine and norclozapine in human plasma. Appli-

cation in psychiatric patients under clozapine treatment. In: *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci* 878 (25), S. 2327–2332.

VOLAVKA J, COOPER T, MEISNER M, BITTER I ET AL. (1990): Haloperidol blood levels and effects in schizophrenia and schizoaffective disorder: a progress report. In: *Psychopharmacol Bull* 26 (1), S. 13–17.

WILLNER P (2005): The effectiveness of psychotherapeutic interventions for people with learning disabilities: a critical overview. In: *J Intellect Disabil Res* 49 (Pt 1), S. 73–85.

YUDOFKY S, SILVER J, JACKSON W, ENDICOTT J ET AL. (1986): The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. In: *Am J Psychiatry* 143 (1), S. 35–39.

11 Anlagen